TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr P. ABRAMI

PARIS
TYPOGRAPHIE A. DAVY
52, Rue Madame
1913

TRAVAUX SCIENTIFIQUES





LE SÉRODIAGNOSTIC MYCOSIQUE



SÉRODIAGNOSTIC DE LA SPOROTRICHOSE

LES COAGGLUTINATIONS ET COFIXATIONS MYCOSIQUES

(LEUR APPLICATION AU SÉRODIAGNOSTIC DE L'ACTINOMYCOSE)

Sérodiagnostic de la sporotrichose par la sporoagglutination. La coagglutination mycosique et son application au diagnostic de l'actinomycose. La réaction de fixation. En collaboration avec M. F. Widal. *Société médicale des Hôpitaux,* 19 juin 1908, t. I, p. 947.

A propos des agglutinations et coagglutinations mycosiques. En collaboration avec M. Widal. *Société médicale des Hôpitaux,* 26 juin 1908, t. I, p. 1022.

A propos des agglutinations paradoxales. En collaboration avec MM. Widal, Joltrain, Brissaud et Weill. *Société médicale des Hôpitaux,* 3 juillet 1908, t. II, p. 6.

A propos de la coagglutination et de la cofixation mycosiques comparées chez l'homme et chez le bœuf atteints d'actinomycose. En collaboration avec MM. Widal, Joltrain, Brissaud et Weill. *Société médicale des Hôpitaux,* 31 juillet 1908, t. II, p. 236.

Sérodiagnostic mycosique. Les coagglutinations et cofixations mycosiques. Applications au diagnostic de l'actinomycose. En collaboration avec MM. Widal, Joltrain, Etienne Brissaud et André Weill. *Annales de l'Institut Pasteur,* janvier 1910, n° 1, p. 1.

Sporotrichose gommeuse disséminée. Présence du sporotrichum dans le sang. Sporoagglutination et sporofixation positives. En collaboration avec MM. Gaucher et Giroux. Bull. *Société de Dermatologie,* 9 novembre 1908.

I

L'observation de plusieurs malades atteints de diverses mycoses en évolution nous a permis d'établir avec M. Widal, qu'au cours de ces affections, le sérum sanguin acquiert des propriétés analogues à celles que déterminent les infections bactériennes. Nous avons montré que ces propriétés pouvaient servir de base à un sérodiagnostic des maladies à champignons.

On sait que le phénomène de l'agglutination n'est pas spécial aux affections microbiennes, et qu'on le retrouve chez les animaux vaccinés contre certains champignons. M. Roger a montré, il y a longtemps déjà, que le sérum des lapins vaccinés contre l'Oïdium albicans acquiert la propriété d'agglutiner de façon spéciale ce parasite. Ces recherches sont restées limitées au sérum des animaux vaccinés, et jusqu'à ces derniers temps, on n'avait pas, à notre connaissance, fourni de procédés techniques permettant de reconnaître avec certitude les propriétés spéciales au sérum de l'homme atteint de mycose, ni cherché à édifier sur leur étude une méthode de diagnostic.

C'est à cette recherche que nous nous sommes attachés, et spécialement en ce qui concerne deux des mycoses humaines les plus répandues : la *sporotrichose* et l'*actinomycose*.

II

Sporotrichose. — Le sérum des sujets atteints de sporotrichose possède deux propriétés qu'il est très facile de mettre en évidence, et dont la recherche permet un sérodiagnostic immédiat de cette maladie : la propriété agglutinante et le pouvoir anticomplémentaire à l'égard du Sporotrichum Beurmanni. Ces deux propriétés existent presque toujours simultanément dans le même sérum ; elles se complètent, par conséquent, et se contrôlent l'une l'autre.

Sporoagglutination. — La recherche de la réaction agglutinante nécessite une technique un peu particulière, en raison de ce fait que, seules, les spores du Sporotrichum représentent l'élément agglutinable du parasite. De là le nom de « sporoagglutination » que nous avons proposé à la réaction.

Lorsqu'on met en contact le sérum d'un sporotrichosique et une émulsion obtenue à l'aide d'une culture totale de Sporotrichum, renfermant à la fois du mycelium et des spores, on s'aperçoit que le sérum n'exerce aucune action sur les fragments et les réseaux mycéliens. Par contre, entre les mailles de ces

réseaux, on voit les spores, d'abord libres, chercher à se réunir, puis se grouper et finalement constituer des amas de plus en plus volumineux. Aussi, pour observer cette sporoagglutination en toute sécurité, est-il nécessaire d'isoler les spores du parasite. Voici, à cet effet, la technique que nous avons indiquée.

Après avoir prélevé, à l'aide de la spatule de platine, les cultures qui doivent servir au sérodiagnostic, on les brole au mortier, puis on les additionne de quelques centimètres cubes d'eau chlorurée à 8 ou à 9 p. 1.000. L'émulsion très trouble, ainsi obtenue, renferme de nombreux spores, mélangées à des réseaux mycéliens. Il suffit alors de passer cette émulsion au travers d'un filtre en papier Chardin mou, préalablement mouillé : le liquide qui traverse le filtre présente un aspect complètement homogène ; il ne renferme plus que des spores isolées ; le mycélium a été retenu entièrement par le papier.

A l'aide d'émulsions ainsi préparées, il devient facile d'étudier l'action agglutinante des sérums sporotrichosiques, suivant le procédé des dilutions successives proposé par MM. Widal et Sicard pour le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Une goutte du sérum à éprouver est mélangée, dans une série de verres de montre, à 9, 19, 29, 49, etc., gouttes de l'émulsion de spores, et ces dilutions sont examinées au microscope pendant les deux heures qui suivent le début de l'expérience. Alors que l'émulsion-témoin, dépourvue de sérum, se conserve homogène pendant toute la durée de l'épreuve, on voit, dans les préparations additionnées de sérum, les spores s'immobiliser après quelques minutes ; bientôt elles se rapprochent les unes des autres, et très rapidement l'agglutination se produit. Le champ de la préparation est alors typique : il est parsemé d'amas volumineux faits de l'agglomération en grappes de spores nombreuses, et entre lesquels ne persistent que de rares éléments isolés. L'agglutination se produit, en un mot, avec autant de netteté que celle du bacille d'Eberth impressionné par un sérum typhique.

Pour donner de cette réaction une mesure rigoureuse, permettant de comparer exactement entre eux les taux agglutinatifs obtenus avec les différents sérums éprouvés, il était nécessaire de rechercher si l'âge, la provenance de la culture et le milieu utilisé pour le développement n'exerçaient pas une influence sur le degré de la spororéaction. Précisément, des recherches nombreuses nous ont permis de montrer que le sporotrichum est loin de présenter, dans son aptitude à l'agglutination, la même fixité que le bacille typhique. Si la provenance de l'échantillon ne joue pratiquement aucun rôle, il n'en est pas de même de l'âge de la culture, non plus que du milieu sur lequel elle a été ensemencée. Ce sont les cultures développées sur gélose glycosée ou maltosée de Sabouraud, à la température de 25 degrés, et vieilles de six semaines à trois mois, qui fournissent les spores les plus agglutinables. Les cultures jeunes, de même que celles obtenues sur milieux liquides ou sur pommes de terre, ne

conviennent pas à la recherche de la réaction. Nous avons pu nous rendre compte que la stérilisation par les vapeurs de formol n'altère en rien l'agglutinabilité des spores sporotrichosiques ; il est donc aisé de conserver dans les laboratoires, par ce procédé, des cultures de choix, préalablement éprouvées.

C'est à l'aide de telles cultures que nous avons pu étudier avec précision la réaction agglutinante chez les sporotrichosiques.

Bien entendu, nous nous sommes assurés, au préalable, que cette réaction faisait défaut chez les individus sains, ou atteints d'affections non mycosiques. Sur un total de 171 sérums, provenant de sujets atteints des maladies les plus diverses (fièvre typhoïde, pneumonie, érysipèle, rhumatisme articulaire aigu, tuberculose viscérale ou osseuse, syphilis, cancers cutanés ou organiques, lèpre, mal de Bright, ictères, etc.), onze fois seulement nous avons obtenu une sporo-agglutination positive. Mais cette réaction s'est toujours effectuée à un taux minime : 1 p. 10, 1 p. 20, 1 p. 30. Chez un ictérique, elle se chiffrait à 1 p. 60 ; chez un pneumonique, à 1 p. 80.

Il en est tout autrement chez les sujets atteints de sporotrichose. Chez notre premier malade, la réaction recherchée à maintes reprises, durant les huit mois qu'il était resté soumis à notre observation, s'est toujours effectuée à des taux très élevés, oscillant entre 1 p. 300 et 1 p. 800.

La sporoagglutination a été recherchée ensuite, soit par nous-mêmes, soit par d'autres observateurs, chez un grand nombre de sporotrichosiques. Elle a été retrouvée chez eux avec une constance pour ainsi dire absolue. Dans un cas seulement, observé par MM. Achard et Ramond, et concernant une infection mixte tuberculo-sporotrichosique, la réaction agglutinante s'effectuait seulement à 1 p. 30 ; dans tous les autres cas, elle s'est montrée fortement positive. Les observations nombreuses, rapportées en France par MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot, Vaucher, Verdun et Verne ; par MM. Gaucher, Fouquet, Louste et Giroux; M. Josset-Moure; MM. Pierre Marie et Gougerot; Sicard et Descomps ; Brodier et Fage ; Achard et Ramond ; Pautrier et Lutembacher ; Burnier et Weill ; par M. Landouzy ; MM. Brissaud, Gougerot et Gy ; Lebar et Barré ; Trémolières et du Castel ; Saint-Girons, de même que celles publiées à l'étranger par MM. Bruno Bloch et M. R. Stein, ont bien montré la constance et l'intensité de la spororéaction, chez les malades atteints de sporotrichose de types divers. Dans ces cas, l'agglutination a été positive à des taux toujours très élevés, oscillant habituellement autour de 1 p. 300, atteignant même, dans certaines observations, les chiffres de 1 p. 500 (Achard et Ramond), 1 p. 800 (Bruno Bloch), 1 p. 1.500 (Gaucher, Louste, Abrami et Giroux).

Réaction de fixation. — La sporoagglutination n'est pas la seule propriété que nous ayons pu mettre en évidence dans le sérum des sporotrichosiques. En utilisant la méthode de fixation de Bordet et Gengou, nous avons constaté

dans le sérum des sporotrichosiques l'existence d'une sensibilisatrice très nette à l'égard du Sporotrichum Beurmanni. Nos recherches ont été confirmées depuis par MM. de Beurmann, Achard et Ramond, Gaucher et Fouquet, Louste et Giroux, Josset-Moure, Landouzy.

Dans cette recherche de la sensibilisatrice, il n'est pas nécessaire de se servir, comme pour la sporoagglutination, d'une émulsion ne renfermant que des spores Les émulsions obtenues en délayant dans l'eau chlorurée à 9 p. 1.000 les cultures totales, contenant à la fois spores et mycélium, fournissent d'aussi bons résultats. De même, l'âge et la nature du milieu de culture sont ici indifférents.

La valeur de cette réaction de fixation est établie non seulement par sa constance presque absolue chez les sporotrichosiques, mais par son absence chez les sujets sains ou atteints d'affections non mycosiques. Chez eux, les recherches très nombreuses que nous avons effectuées ne nous ont fourni en effet, à ce point de vue, que des résultats négatifs. Nous avons parfois constaté, chez certains malades, et à certains jours, l'existence d'une réaction positive. Mais, chez ces mêmes malades, la réaction, recherchée ultérieurement, se montrait négative. Ces variations, d'ailleurs absolument exceptionnelles, s'expliquent aisément par la complexité des facteurs qui interviennent dans la réaction de fixation.

Chez aucun des sujets qui ont fourni une réaction positive, nous n'avons constaté la coexistence d'une sporoagglutination également positive. Ce résultat prouve suffisamment toute l'importance qui doit s'attacher à la *recherche simultanée des deux réactions ;* elles se complètent et se contrôlent l'une l'autre.

Valeur clinique des séroréactions sporotrichosiques. — La recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation, chez les sporotrichosiques, ne présente pas seulement un intérêt d'ordre biologique. Elle peut permettre au médecin de porter un diagnostic immédiat ; elle lui donne la possibilité d'être renseigné par le simple envoi de quelques gouttes de sang dans un laboratoire.

Sans doute le diagnostic de la sporotrichose est presque toujours facilement assuré, non seulement grâce à la constatation des caractères cliniques si spéciaux que MM. de Beurmann et Gougerot nous ont appris à connaître, mais aussi grâce aux cultures, dont ces auteurs ont fixé la technique avec tant de précision.

Il n'est toutefois pas sans intérêt d'avoir en mains un procédé de recherche qui, grâce à la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives, permet de porter avec certitude un diagnostic immédiat. Les observations récemment rapportées par MM. Josset-Moure, par MM. Gaucher et Fouquet, et dans lesquelles l'origine sporotrichosique de lésions absolu-

ment atypiques d'aspect a pu être démontrée facilement par le sérodiagnostic, montrent suffisamment l'intérêt pratique qui peut s'attacher à cette méthode.

Le sérodiagnostic n'est pas seulement important pour établir la nature sporotrichosique de lésions en activité. La recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation, chez des sujets dont les gommes sont cicatrisées, peut, comme nous en avions émis l'hypothèse avec M. Widal, servir de base à un *diagnostic rétrospectif*. Chez plusieurs malades guéris de sporotrichose, MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher ont retrouvé une réaction agglutinante manifeste ; le pouvoir agglutinant survit donc à l'infection sporotrichosique, et sa constatation peut permettre dans certains cas un diagnostic rétrospectif. C'est ainsi que, chez un jeune enfant observé par MM. Widal et Joltrain, et dont les lésions, guéries depuis un an, n'avaient laissé sur les téguments que quelques cicatrices sans caractères spécifiques, la constatation d'une sporoagglutination positive à 1/50, et d'une réaction de fixation également positive, a permis d'affirmer rétrospectivement la nature sporotrichosique de la maladie. Une parente de ce jeune malade est d'ailleurs atteinte, elle aussi, de cette mycose, comme l'ont établi le sérodiagnostic et la culture des gommes en activité. MM. Brissaud, Gougerot et Gy, MM. Lebar et Barré ont pu, de même, grâce à la constatation d'une sporoagglutination et d'une réaction de fixation positives, dépister la nature sporotrichosique de lésions cicatrisées.

Cette persistance des réactions humorales, chez les anciens sporotrichosiques, est intéressante encore à un autre point de vue. Lorsque la maladie est définitivement guérie depuis un certain temps, la réaction agglutinante et la réaction de fixation semblent disparaître, comme l'ont montré MM. de Beurmann, Ramond, Gougerot et Vaucher. La persistance de ces réactions, après la guérison définitive apparente, pourra donc indiquer, peut-être, que la guérison n'est pas réelle, et fait craindre un retour offensif de la maladie. Ces retours ne sont pas exceptionnels. Chez un des malades que nous avons observés, nous avons assisté, après un mois de traitement ioduré intensif, à une régression très rapide des gommes qui recouvraient le corps en abondance. Or, malgré la continuation quotidienne du traitement, une nouvelle éruption gommeuse se produisit quelque temps plus tard. Pareille évolution a été observée par MM. Gaucher, Louste, Abrami et Giroux, et par MM. Gaucher et Fouquet. La persistance du sporotrichum Beurmanni dans certains organes, et notamment dans le pharynx, où MM. de Beurmann et Gougerot l'ont décelé après la guérison apparente des lésions tégumentaires, rend compte de ces reprises de la maladie.

Chez les trois malades auxquels nous venons de faire allusion, l'étude de la sporoagglutination n'a montré aucun fléchissement dans le degré de la réaction, au moment de la régression des lésions primitives. Il sera donc inté-

ressant de poursuivre méthodiquement la recherche de la sporoagglutination et de la réaction de fixation chez les sporotrichosiques guéris en apparence. La constatation, longtemps après la disparition des lésions, d'une séroréaction intense sera, peut-être, un important élément de pronostic.

III

Les coagglutinations et cofixations mycosiques. — Les résultats si précis obtenus chez les sporotrichosiques par l'étude de la réaction agglutinante et celle de la sensibilisatrice nous ont amenés à effectuer les mêmes recherches chez les sujets atteints d'autres mycoses.

Il était intéressant, en particulier, de se demander si le sérum de ces malades n'exerçait pas sur le Sporotrichum une action coagglutinante ou une cofixation de la même façon que le sérum des sujets atteints d'infection paratyphoïdes peut coagglutiner et cofixer le bacille d'Eberth, et inversement.

Les recherches très nombreuses que nous avons effectuées à ce sujet nous ont montré tout d'abord que, dans tout un groupe de mycoses humaines, le sérum des malades est dénué de toute action sur le Sporotrichum Beurmanni. Il en est ainsi pour les *Teignes* de diverses origines, les *tricophyties* cutanées, le *Favus*, l'*Erythrasma*, la *Pityriasis versicolor*, l'*Aspergillose* animale. Les sujets atteints de ces différentes mycoses se comportent, à l'égard du Sporotrichum, absolument comme les individus sains ou atteints d'affections non mycosiques. Inversement, le sérum des Sporotrichosiques n'exerce sur les parasites de ces maladies aucune action agglutinante ou anticomplémentaire.

Il en est tout autrement pour deux autres mycoses, dont l'une au moins présente, au point de vue pratique, une importance extrême : le muguet et l'actinomycose.

Le sérum des malades atteints de *muguet* fournit, au contact du sporotrichum, une sporoagglutination et une réaction de fixation manifestes. Ce phénomène, d'autant plus remarquable que le sérum des oïdiomycosiques n'agglutine que très faiblement les spores du muguet, nous a permis de constater toute la précision des réactions humorales mycosiques. Chez plusieurs sujets, traités dans le service du Pr. Widal pour des affections diverses, non mycosiques, la constatation d'une séroréaction positive pour le sporotrichum nous a invité à rechercher le muguet, et l'existence de la stomatite crémeuse est venue fournir la raison de cette réaction positive. Dans un cas, même, le sérodiagnostic a précédé de vingt-quatre heures la constatation objective du

muguet, donnant ainsi la preuve de la précocité des réactions humorales que peut engendrer même une infection de surface, comme la stomatite oïdienne. Chez une jeune femme, atteinte de fièvre typhoïde, et dont le sérum, examiné à plusieurs reprises, s'était jusque-là montré inactif à l'égard du sporotrichum, nous avons vu, à certains moments, apparaître une sporoagglutination positive à 1 p. 150. L'examen de la gorge ne montrait alors aucune trace de stomatite ; mais l'ensemencement du mucus pharyngien fournissait, au bout de quelques heures, de nombreuses colonies d'oïdium, et, dès le leudemain, le muguet buccal devenait évident.

La coagglutination sporotrichosique, ainsi observée chez les malades atteints de muguet, s'effectue le plus souvent à des taux notablement inférieurs à ceux que l'on constate chez les sporotrichosiques : elle a toujours oscillé, dans les douze cas que nous avons examinés, entre 1 p. 50 et 1 p. 150.

Sérodiagnostic de l'actinomycose. — Dès nos premières recherches, nous avons montré, avec M. Widal, que le sérum des actinomycosiques donnait, au contact du Sporotrichum Beurmanni, des phénomènes très nets de coagglutination et de cofixation. Le sérum de deux malades atteints d'actinomycose en évolution agglutinait en effet les spores du Sporotrichum à 1 p. 150 ; ces mêmes spores étaient agglutinées à 1 p. 50 par le sérum d'une personne guérie d'une actinomycose cervicale. Le sérum de ces quatre sujets donnait en outre, avec le Sporotrichum, une réaction de cofixation franchement positive.

Depuis cette époque, nous avons pu étudier trois nouveaux cas d'actinomycose en évolution, dont deux nous ont été obligeamment communiqués par M. Queyrat et par M. Rieffel. Ils agglutinent respectivement à 1 p. 100 et 1 p. 150 le sporotrichum, et fournissent tous trois une réaction de cofixation positive. Chez un autre sujet, guéri depuis quatre ans, la sporoagglutination est négative ; la réaction de fixation persiste, mais légère.

Les constatations que nous avons ainsi effectuées ont été confirmées tout récemment en France par MM. Chauffard et Troisier, Coyon et Gougerot, et en Suisse par MM. Jadahssohn et Rothe.

L'existence de ces phénomènes de sporoagglutination et de cofixation constatés dans le sérum des actinomycosiques ne comporte plus seulement, comme pour le muguet, un intérêt d'ordre surtout biologique. L'importance de ces réactions peut être grande, au point de vue pratique : leur étude permet en effet un sérodiagnostic immédiat de la maladie.

On sait combien peut être, en clinique, difficile à porter le diagnostic de l'actinomycose. Sans parler de l'absence fréquente de grains jaunes dans les lésions ouvertes, et de l'extrême difficulté d'obtenir des cultures du parasite, il faut compter avec les manifestations profondes, viscérales, de la maladie.

La morphologie de l'actinomyces, dont le mycélium ténu, fragmenté, revêt dans les émulsions l'aspect bacillaire, semblait se prêter à la recherche de l'*agglutination directe,* par le sérum des actinomycosiques. Les recherches antérieurement effectuées en ce sens par MM. Widal et Boidin leur avaient montré qu'il n'en était rien : contrairement aux prévisions, le sérum des malades n'exerçait aucune action sur le parasite. Quant à la réaction de fixation effectuée avec des émulsions d'actinomyces, elle se montre bien positive, chez les actinomycosiques, ainsi que nous l'avons établi avec MM. Widal et Weill, mais sa recherche nécessite l'entretien permanent dans les laboratoires de cultures de ce champignon, dont la vitalité est souvent très précaire. Ces conditions rendent impraticable, en clinique, le sérodiagnostic direct de l'actinomycose.

Au contraire, le sérodiagnostic de cette maladie est aujourd'hui possible, grâce à la connaissance des phénomènes de coagglutination et de cofixation déterminés au contact du Sporotrichum Beurmanni par le sérum des actinomycosiques. La spore du Sporotrichum, en raison de l'extrême facilité de sa culture et de sa dissociation, est une spore de choix pour ces recherches. La coagglutination produite à son contact par le sérum des actinomycosiques, loin de gêner, *devient un élément très important de diagnostic.*

Alors que le sérum des hommes actinomycosiques fournit la réaction de coagglutination et surtout la réaction si nette de cofixation, nous avons été frappés de constater qu'on ne pouvait compter sur aucune de ces deux réactions avec le sérum de bœufs atteints de cette maladie. Le sérum des bœufs normaux agglutine presque toujours spontanément à un taux relativement élevé les spores sporotrichosiques ; nous n'avons pas obtenu d'agglutination beaucoup plus marquée avec le sérum de quatre bœufs actinomycosiques. La recherche de la réaction de cofixation faite avec le sérum des bœufs actinomycosiques ne nous a donné le plus souvent que des résultats incertains en présence des cultures d'actinomyces, de sporotrichum ou d'oïdium. Ces faits nous montrent, une fois de plus, combien sont variables d'une espèce à l'autre les réactions humorales acquises au cours d'une infection.

En clinique humaine, lorsque le problème se pose, au lit du malade, de savoir si l'on n'est pas en présence d'une manifestation de l'actinomycose, la constatation d'une agglutination positive pour le Sporotrichum Beurmanni ne permet évidemment pas, à elle seule, de porter un diagnostic spécifique, mais elle indique que l'on est en présence d'une mycose appartenant à un groupe dont l'actinomycose fait précisément partie. La signification de cette sporo-agglutination sera rendue plus évidente encore, par la co-existence d'une réaction de cofixation également positive.

En orientant ainsi le diagnostic, cette séroréaction peut aider a trancher le problème posé par la clinique. Il faut remarquer, d'ailleurs, que le diagnostic

étant restreint, de la sorte, à un groupe particulier de mycoses, le taux même de la sporoagglutination pourra, dans certains cas, faire penser à lui seul à l'actinomycose. Nous n'avons jamais, en effet, noté jusqu'ici dans cette affection de sporoagglutination s'effectuant au taux de 1 p. 400, 1 p. 500, qui sont au contraire souvent observés chez les sporotrichosiques.

Par cette recherche de la coagglutination, doublée par celle de la fixation, nous avons pu reconnaître, chez deux malades de notre service, la nature actinomycosique de lésions dont le diagnostic, jusque-là, était impossible à porter. La culture, dans un cas, la guérison très rapide par le traitement ioduré, dans l'autre, sont venues confirmer les données de la séroréaction.

Il en a été de même pour deux autres malades, dont nous avons pu examiner le sérum grâce à l'obligeance de M. Rieffel et de M. Queyrat. Tout récemment, MM Chauffard et Troisier ont observé, au cours d'une actinomycose cervico-rachidienne, une sporoagglutination positive à 1/100 ; la réaction de fixation était également très nette. Grâce à ces deux réactions, MM. Chauffard et Jean Troisier ont pu affirmer, chez leur malade, l'existence d'un véritable mal de Pott cervical d'origine actinomycosique. « Là où la clinique disait *actinomycose probable*, la biologie a ajouté, disent-ils, *mycose certaine.* »

Ainsi, dans les exemples que nous venons de rapporter, la recherche de la séroréaction permit, seule, de reconnaître la nature actinomycosique de lésions dont il était impossible d'établir le diagnostic par la clinique.



LE SERODIAGNOSTIC DE LA LÈPRE

LE SÉRO-DIAGNOSTIC DE LA LÈPRE

Le sérodiagnostic des formes atypiques de la lèpre. En collaboration avec M. le Professeur GAUCHER. *Société médicale des Hôpitaux,* 6 novembre 1908.

A propos du sérodiagnostic de la lèpre. *Société méd. des Hôpit.,* 19 mai 1911.

Dans sa forme commune, tuberculeuse, la lèpre est une maladie dont le diagnostic peut toujours être porté avec certitude, grâce à la constatation si aisée du bacille de Hansen dans les lésions cutanées, de même que dans les sécrétions nasales spontanées ou provoquées par l'administration d'iodure de potassium.

Il n'en est pas de même pour les formes atypiques ou frustes de la maladie. L'absence de lésions tégumentaires, l'extrême rareté du coryza spécifique rendent ici impossible le plus souvent un diagnostic fondé sur la bactérioscopie.

Nous avons pensé que l'étude des propriétés humorales développées dans l'organisme des lépreux sous l'influence du bacille de Hansen pourrait servir de base à un séro-diagnostic de la maladie et permettrait, dans les cas où l'affection s'écarte de sa symptomatologie classique, pour se rapprocher cliniquement de la syringomyélie, de la maladie de Morvan, de la sclérodactylie, d'en reconnaître la nature véritable.

A défaut de cultures authentiques de bacille lépreux, nous nous sommes adressés, pour cette recherche du séro-diagnostic, aux tuberculeux lépreux eux-mêmes, où la pullulation du microbe, en quantité parfois colossale, équivaut à une véritable culture pure.

Séro-agglutination. — Tout d'abord, en délayant soigneusement, dans quelques centimètres cubes d'eau chlorurée à 8 p. 1.000, le centre caséeux de lépromes ramollis, prélevés aseptiquement chez un lépreux, nous avons pu obtenir une émulsion très riche en bacilles de Hansen. Une goutte de cette émulsion, examinée au microscope, montre la présence, à côté d'amas bactériens, d'un grand nombre de bacilles isolés. A l'aide de cette dilution, nous avons recherché le *pouvoir agglutinant* du sérum des lépreux à l'égard des bacilles de Hansen, suivant le procédé de mensuration proposé par MM. Widal et Sicard pour chiffrer le taux agglutinatif dans la fièvre typhoïde.

Nos recherches ont porté tout d'abord sur huit malades atteints de lèpre à forme maculeuse et tuberculeuse. Le sérum de tous ces sujets, mis au contact de l'émulsion du bacille de Hansen, en a déterminé très rapidement l'agglutination ; la réaction s'est effectuée dans tous les cas à un taux élevé : 1 p. 100 dans 1 cas ; 1 p. 300 dans 3 cas ; 1 p. 400 dans 4 cas. Par contre, le sérum de 16 sujets atteints d'affections diverses (5 tuberculeux pulmonaires, 1 typhique, 4 syphilitiques, 1 pneumonique, 2 brightiques, 2 ictériques, 1 cancéreux) n'a fourni aucune agglutination ; avec le sérum d'une pneumonique et celui d'un tuberculeux pulmonaire, la réaction s'est effectuée à 1 p. 30.

Le sérum des sujets atteints de lèpre typique, à forme tuberculeuse, exerce donc une action agglutinante manifeste sur le bacille de Hansen.

Il était intéressant de rechercher de quelle façon se comporte, au cours de cette épreuve, le sérum des malades atteints de syringomyélie, de maladie de Morvan, et parallèlement celui des sujets atteints de lèpre nerveuse trophonévrotique. La réaction, effectuée avec le sérum de quatre syringomyéliques typiques, est demeurée négative; au contraire, avec le sérum d'un malade, atteint de lèpre trophonévrotique, elle s'est montrée positive au taux de 1 p. 300.

Tout naturellement, nous avons recherché si le sérum des lépreux n'exerçait pas une action agglutinante sur d'autres bactéries que le bacille de Hansen ; la séro-réaction, effectuée avec le bacille typhique, le pneumobacille de Friedlænder, un échantillon de bacterium coli, s'est montrée négative.

Toutefois, la recherche de l'agglutination du bacille de Hansen ne saurait être considérée comme une méthode pratique de diagnostic de la lèpre. Des expériences, plusieurs fois répétées, nous ont montré, en effet, que les bacilles de Hansen, en suspension dans l'émulsion, ont une tendance spontanée à s'agglutiner très rapidement. Au bout de vingt à trente minutes environ, la préparation, abandonnée à elle-même, sans addition d'aucun sérum, est parsemée d'amas plus ou moins volumineux. Il y a là un phénomène analogue à celui qui se produit pour les bacilles tuberculeux, dont les émulsions homogènes sont si difficiles à obtenir ; l'interprétation des résultats de la séro-agglutination en est rendue extrêmement délicate.

⁂

Réaction de fixation. — Aussi, pour effectuer avec certitude le séro-diagnostic des diverses formes de la lèpre, avons-nous eu recours à la recherche de la sensibilité spécifique dans le sérum des lépreux. Cette recherche est, comme on sait, fondée sur la *réaction de fixation,* dont l'application à la clinique a déjà fourni des résultats très importants.

Par cette méthode, Eitner a pu constater l'existence d'une sensibilisatrice dans le sérum d'un lépreux, et, tout récemment, MM. Slatinéanu et Danielopolu l'ont également constatée dans 24 cas de lèpre tuberculeuse sur 26. Il n'y a pas eu jusqu'ici, à notre connaissance, d'essai de séro-diagnostic de la lèpre basé sur cette étude de la sensibilisatrice dans le sérum des malades. Nos recherches, entreprises parallèlement à celles des derniers auteurs précités, à l'aide d'une technique différente, nous ont permis d'établir qu'un pareil séro-diagnostic est possible, et qu'on en peut obtenir des renseignements très précis pour le diagnostic des formes atypiques de la lèpre.

Voici la technique que nous avons employée à cet effet.

Après avoir prélevé, avec toutes les précautions d'asepsie habituelles, un léprôme sous-cutané, chez un malade atteint de lèpre tuberculeuse authentique, nous avons débarrassé ce léprôme des tissus, en apparence sains, qui y adhéraient. Le nodule a alors été haché très finement, puis desséché, dans le vide, pendant seize heures. Au bout de ce temps, les tissus morbides forment une sorte de pâte brunâtre, d'aspect gras, mais complètement sèche, et qui peut être conservée, dans un tube scellé, à la glacière. C'est avec cette pâte que nous avons effectué l'émulsion qui a servi à la recherche de la réaction de fixation. A cet effet, nous l'avons additionné d'eau chlorurée à 8 p. 1.000 stérilisée dans la proportion de 1 gramme d'extrait pour 10 grammes d'eau salée. Le tube renfermant le mélange est fortement agité, puis déposé pendant deux jours à la glacière, dans un vase contenant de la glace, afin d'éviter la contamination de l'émulsion. Au bout de ce temps, le liquide est devenu trouble, d'un blanc laiteux ; il est surmonté d'une bague graisseuse, qu'il faut décanter et rejeter ; au fond du tube, les fragments du léprôme broyé sont déposés. C'est avec le liquide qui surmonte ces fragments que nous avons effectué la série de nos recherches. Une goutte de ce liquide, examinée au microscope, montre la présence de nombreux bacilles de Hansen ; des débris de cellules bourrées de ces bactéries ; des restes cellulaires très nombreux. Il s'agit donc d'un antigène de composition mixte, contenant à la fois une grande quantité de bacilles spécifiques et les produits des tissus qu'ils infiltraient.

La recherche de la réaction de fixation, effectuée avec l'antigène ainsi préparé, et après un contact de quatre heures à 37° entre cet antigène et les sérums éprouvés, nous a fourni des résultats d'une précision remarquable.

Chez les huit malades atteints de lèpre tuberculeuse que nous avons examinés, la réaction, recherchée à maintes reprises, s'est constamment montrée positive, et avec une très grande intensité.

Au contraire, avec le sérum de 13 sujets atteints d'affections aiguës diverses,

de 16 syphilitiques, de 2 cancéreux, de 3 lupiques, de 7 tuberculeux pulmonaires, la réaction s'est constamment montrée négative ; 3 tuberculeux ont fourni une fixation légère.

Appliquée à la différenciation des états syringomyéliques et des formes nerveuses de lèpre, cette méthode de diagnostic nous a donné les résultats suivants : chez 8 malades atteints de syringomyélie typique, dont le sérum nous a été obligeamment fourni par M. P. Marie et par M. Claude, la réaction de fixation a été entièrement négative ; il en a été de même chez un sujet présentant le tableau de la maladie de Morvan. Au contraire, chez notre malade atteint de lèpre trophonévrotique, la réaction recherchée à maintes reprises s'est toujours montrée positive, avec une grande intensité. Le sérum d'un autre malade, atteint de panaris analgésique du type Morvan, a fourni lui aussi une réaction de fixation fortement positive. Chez l'un et chez l'autre malade, la nature lépreuse de l'affection était impossible à affirmer par la clinique.

L'étude de la réaction de fixation, chez les sujets atteints de lèpre de types divers, nous a montré d'autre part que le sérum sanguin est doué, dans cette maladie, d'un pouvoir anticomplémentaire très énergique, non seulement en présence de l'antigène lépreux, mais encore en présence d'antigènes très différents. En recherchant, avec le sérum des lépreux, la réaction de Wassermann, à l'aide d'extrait de foie syphilitique, Slatinéanu et Danielopolu ont trouvé cette réaction positive chez la majorité des lépreux examinés. Nous avons effectué les mêmes recherches à l'aide d'antigènes microbiens variés : en mettant le sérum de nos lépreux au contact d'émulsions de bacille typhique, de pneumobacille de Friedlander, de staphylocoque doré, de sarcina lutea, nous avons obtenu une réaction de fixation très intense ; il en a été de même au contact d'émulsion de bacilles tuberculeux, développés sur pomme de terre glycérinée. Au cours de toutes ces épreuves, le sérum de notre malade atteint de lèpre trophonévrotique et celui du sujet présentant l'aspect de la maladie de Morvan, qui l'un et l'autre avaient donné une réaction de fixation positive en présence de l'antigène lépreux, se sont comportés identiquement comme les sérums des lépreux vulgaires que nous avons éprouvés. Ces résultats établissent donc que les sérums lépreux présentent une aptitude tout à fait particulière à déterminer le phénomène de la fixation du complément, non seulement en présence de l'antigène spécifique, mais aussi en présence d'antigènes de nature très différente. Il y a là une particularité biologique absolument spéciale, et encore inconnue dans l'histoire des autres maladies infectieuses, où les phénomènes de co-fixation sont tout à fait exceptionnels, et, quand ils se produisent, ne se manifestent habituellement qu'à l'égard d'antigènes très voisins de l'antigène spécifique.

Il résulte de l'ensemble des faits précédents que la recherche de la sensibilisatrice, dans le sérum des lépreux, peut servir de base à un véritable sérodiagnostic de cette maladie. Appliquée systématiquement à l'étude des syndromes syringomyéliques, du syndrome de Morvan, des états nerveux apparentés, cette recherche permet de reconnaître, parmi ces syndromes, ceux qui ressortissent au bacille de Hansen et ceux qui relèvent de tout autre étiologie.

Actuellement, les recherches de contrôle très nombreuses effectuées en France par M. Jeanselme, à l'étranger par MM. Uhlenhuth et Steffenhagen, Biehler et Eliasberg, Recio, de Haan, G. Meier, Frugone et S. Pisani, Babes et Busila, Sugar, ont définitivement consacré l'exactitude et la précision de la méthode.

LES ICTERES D'ORIGINE HEMOLYTIQUE

ÉTUDES SUR L'HÉMOLYSE ET LA BILIGÉNIE

LES ICTÈRES D'ORIGINE HÉMOLYTIQUE

Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. En collaboration avec MM. F. Widal, et M. Brulé. *Presse médicale,* 19 octobre 1907.

Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Société de Biologie,* 19 octobre 1907, t. II, p. 346.

Types divers d'ictères hémolytiques, non congénitaux, avec anémie. La recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées. En collaboration avec M. F. Widal. *Société médicale des Hôpitaux,* 8 novembre 1907, p. 1127.

Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Société médicale des Hôpitaux,* 29 novembre 1907, p. 1354.

Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Société médicale des Hôpitaux,* 13 décembre 1907, p. 1427.

A propos des hématies granuleuses. *Société médicale des Hôpitaux,* 20 décembre 1907, p. 1534.

Diversité des types d'hématies granuleuses. Procédés de coloration. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Société de Biologie,* mars 1908.

Les ictères d'origine hémolytique. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang,* avril 1908, n° 4, p. 193.

Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. En collaboration avec MM. F. Widal et M. Brulé. *Société de Biologie,* 11 avril 1908, t. I, p. 655.

Les hématies à granulations. En collaboration avec M. FIESSINGER. Congrès pour l'Avancement des Sciences, Lyon, 1908.

Un nouveau cas d'ictère hémolytique congénital et familial. Bull. *Société médicale des Hôpitaux,* 16 octobre 1908.

Les hématies à granulations. Procédés de coloration. Valeur séméiologique. En collaboration avec M. N. FIESSINGER. *Revue de Médecine,* 10 janvier 1909.

A propos du traitement ferrugineux chez les malades atteints d'ictères hémolytiques. *Société médicale des Hôpitaux,* 30 novembre 1908, p. 418.

Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. En collaboration avec MM. F. WIDAL et M. BRULÉ. *Société médicale des Hôpitaux,* 9 juillet 1909, t. II, p. 73.

Ictère hémolytique acquis, à rechutes. Origine intestinale du processus hémolytique. En collaboration avec MM. F. WIDAL et M. BRULÉ. *Société Médicale des Hôpitaux.* 15 mars 1912.

Les ictères hémolytiques acquis. Rapports entre l'hémolyse et la biligénie. En collaboration avec MM. F. WIDAL et M. BRULÉ. Rapport au Congrès de Lyon 1912.

Rôle de la rate dans l'ictère par toluylène-d'amine. En collaboration avec MM. F. WIDAL et M. BRULÉ. *Société de Biologie.* 5 mai 1912.

Ictère grave d'origine hémolytique dû au bacillus perfringens. En collaboration avec MM. F. WIDAL, A. LEMIERRE et KINDBERG. *Société Médicale des Hôpitaux.* 10 novembre 1911.

A propos du rôle hémolytique de la rate. En collaboration avec MM. WIDAL et BRULÉ. *Société de Biologie,* 5 mai 1912.

I

C'est à M. Chauffard que revient le mérite d'avoir ouvert en clinique le chapitre des ictères hémolytiques. Appliquant à plusieurs sujets atteints d'ictère congénital et familial la méthode de Vaquez et Ribierre pour la recherche de la résistance globulaire, M. Chauffard montra que le sang de ces sujets présentait une hyporésistance considérable aux solutions salines. Cette constatation, qui séparait nettement ces ictères congénitaux des ictères d'origine hépatique,

au cours desquels la résistance globulaire, loin d'être diminuée, est souvent au contraire augmentée, permettait, du même coup, de pénétrer plus profondément dans la pathogénie de ces affections ; elle établissait que l'hémolyse est, dans ces cas, sous la dépendance d'une fragilité anormale des globules rouges. M. Chauffard mettait ensuite en évidence, avec M. N. Fiessinger, un nouveau stigmate hématologique de l'ictère hémolytique congénital : la présence, dans le sang, d'un nombre considérable d'hématies granuleuses, décelables par le réactif de Pappenheim.

Quelques mois après le travail de M. Chauffard, nous avons établi, par une série de recherches effectuées avec MM. F. Widal et Brulé, que le cadre des ictères hémolytiques devait être considérablement élargi, et, qu'à côté du type congénital, il fallait compter avec des *formes acquises,* apparaissant au cours de l'âge adulte, sous des influences variables. En modifiant la technique de recherche de la résistance globulaire, en remplaçant l'étude du sang total par celle des *hématies déplasmatisées,* nous avons pu mettre en évidence, chez plusieurs malades offrant le syndrome clinique de l'ictère hémolytique, une fragilité globulaire qui, sans ce procédé de recherche, aurait passé inaperçue.

L'observation, longtemps poursuivie, de plusieurs sujets, atteints les uns d'ictère congénital, les autres d'ictère acquis, nous a permis de montrer que, malgré la similitude de leurs symptômes fondamentaux, ces deux types diffèrent par un ensemble de caractères suffisant pour en légitimer la distinction. Nous avons pu, de la sorte, étudier avec précision les stigmates cliniques et sanguins de ces deux types morbides. Nous avons montré qu'ils devaient être séparés des ictères acholuriques relevant de la cholémie familiale de Gilbert. Le type clinique décrit par M. Hayem sous le nom d'ictère infectieux chronique splénomégalique, et dans lequel il a bien mis en valeur le syndrome caractérisé par l'ictère acholurique, la splénomégalie et l'anémie, entre, sans aucun doute, dans le cadre des ictères hémolytiques.

Nous avons retrouvé, dans les ictères hémolytiques acquis, les hématies granuleuses, dont MM. Chauffard et Fiessinger venaient de signaler la présence chez les congénitaux ; et nous avons cherché à préciser les caractères cytologiques et la signification de ces éléments particuliers. Nous avons fait voir enfin qu'au cours des ictères acquis apparaît un stigmate sanguin bien spécial : l'auto-agglutination des hématies.

Depuis nos premières recherches, des observations nombreuses, publiées en France par MM. Chauffard, Chauffard et Troisier, OEttinger, Le Gendre et Brulé, Roque et Chalier, Gaucher et Giroux, de Beurmann, Landouzy et Gougerot, Sacquépée, Darré, Tixier et Troisier ; à l'étranger, par MM. Micheli, Ritter von Stejskal, Cavazza, Riva, etc., sont venues confirmer la description que nous avons donnée des ictères hémolytiques acquis, en même temps qu'elles ont per-

mis d'y retrouver tous les caractères hématologiques assignés par nous à ces types morbides.

Cette étude des ictères hémolytiques, déjà intéressante au point de vue de la biologie générale, par les questions qu'elle soulève touchant les mécanismes de l'hémolyse, de la biligénie, de la splénomégalie, l'est encore, et surtout, aux deux points de vue pratiques du *diagnostic* et du *traitement*.

Méconnaître la nature hémolytique d'un ictère, c'est exposer les malades à subir des médications et même, comme nous l'avons vu, des interventions chirurgicales dirigées contre une maladie hépatique, alors qu'il s'agit d'une maladie sanguine. C'est comme une maladie du sang qu'il faut traiter l'ictère hémolytique ; la thérapeutique anti-anémique nous a permis ainsi, dans deux cas, d'obtenir la guérison de sujets, dont l'affection datait de plusieurs années et semblait comporter, à certaines périodes, un pronostic fatal.

II

Les ictères hémolytiques acquis. Types cliniques. — A côté de l'ictère hémolytique congénital, type clinique remarquablement fixe, toujours identique à lui-même, les ictères hémolytiques acquis, que nous avons essayé de mettre en évidence, se caractérisent, avant tout, par la variabilité de leurs aspects, suivant les malades, comme suivant les périodes de la maladie.

Le syndrome ictère s'y présente avec des caractères identiques à ceux de l'ictère congénital : il relève, en effet, dans l'un et l'autre cas, du même processus hémolytique. Mais son évolution diffère essentiellement d'un type à l'autre.

On retrouve ainsi, chez les ictériques acquis, les symptômes assignés par M. Chauffard à l'ictère par fragilité globulaire des congénitaux : la jaunisse, plus ou moins intense, l'absence de décoloration des matières, l'acholurie, la splénomégalie, contrastant avec le volume et le fonctionnement réguliers du foie. Nous avons montré qu'à ces caractères s'en ajoute constamment un autre dont la signification pathogénique est, à notre avis, considérable : c'est l'absence, chez ces malades, de tout symptôme d'ordre bilio-toxique. Malgré la présence d'un ictère souvent très intense, et qui dure pendant plusieurs années, on ne note, chez de pareils sujets, ni prurit, ni bradycardie, ni xanthélasma. Bien plus, ils ne maigrissent pas, et leur observation montre ce phénomène, tout à fait inconnu dans l'histoire des ictères chroniques, de malades qui, par le seul effet

d'un repos absolu, engraissent souvent dans des proportions considérables. Un des sujets que nous avons étudiés a vu ainsi, dans l'espace de neuf mois, son poids s'élever de 43 kil. 700 à 58 kil. 100, malgré la persistance d'un ictère accentué.

Il faut noter, d'autre part, que l'examen du sérum sanguin et des urines ne permet de déceler, chez ces malades, aucune trace de sels ou d'acides biliaires. Il s'agit donc là d'un ictère très spécial, lié à une cholémie purement pigmentaire.

Ce syndrome de l'ictère hémolytique évolue, dans les formes acquises que nous avons décrites, avec des caractères bien différents de ceux de l'ictère congénital.

Apparaissant à l'âge adulte, en dehors de toute familialité, il survient parfois sans cause appréciable ; dans d'autres cas, nous l'avons vu succéder à des phénomènes de rectite chronique, à des métrorragies profuses, à des hématuries vésicales rebelles.

Alors que, dans le type congénital, le syndrome ictérique résume à lui seul toute la symptomatologie, et demeure invariable pendant la vie entière des malades, il est, au contraire, associé presque toujours, dans les types acquis, à d'autres syndromes qui donnent à l'affection une physionomie complexe. Le plus frappant de ces phénomènes associés est l'*anémie*. Dans l'ictère congénital, l'anémie, décelable cytologiquement, ne l'est pas cliniquement ; les sujets qui sont atteints de cette affection sont, comme l'a dit M. Chauffard, « des ictériques, plus que des malades ». Il en va tout autrement dans les formes acquises. L'anémie s'y montre constante ; elle peut y revêtir une intensité et une gravité exceptionnelles.

L'évolution des ictères hémolytiques acquis semble subordonnée surtout à la nature même de la cause qui leur a donné naissance. Contrairement à l'ictère congénital et familial, qui représente une entité morbide toujours identique à elle-même, et dont l'étiologie, encore qu'inconnue, est certainement aussi univoque, l'ictère hémolytique acquis peut s'observer dans des conditions éminemment variables et sous des formes évolutives également variables.

Dans un premier groupe de faits, l'ictère hémolytique acquis se présente sous un MODE AIGU, et, après une durée de quelques jours ou de quelques semaines, se termine soit par la guérison, soit par la mort. Il s'agit presque toujours, en pareil cas, de véritables poussées hémolytiques avec ictère, déterminées avant tout par des *infections,* plus rarement par des *intoxications hémotoxiques*.

Nous avons, dès nos premières recherches, rapporté l'observation d'une malade chez laquelle l'ictère évolua, sous le mode fébrile, à la façon d'un véritable ictère pléiochromique prolongé, pour disparaître complètement pendant

plus d'une année. La nature exacte de l'infection en cause ne put être décelée chez elle ; mais, depuis cette époque, un cretain nombre d'observations sont venues établir la réalité de cet ictère hémolytique aigu, d'origine microbienne. Les faits rapportés par M. Sacquépée, par MM. Gaucher et Giroux, de Beurmann, Bith et Caïn, par M. Landouzy, MM. Sabrazès, Muratet et Mougneau, ont montré l'intervention du streptocoque, du tréponème de la syphilis, du bacille de Koch dans la genèse de semblables ictères. Tout récemment, nous avons eu l'occasion d'observer un cas absolument typique d'*ictère grave mortel, d'origine également hémolytique*. Il s'agissait d'une jeune femme, emportée en quelques jours, à la suite d'un avortement, avec les symptômes classiques de l'ictère grave le plus accentué. Or il ne s'agissait pas, en l'espèce, d'un ictère hépatogène. Tous les caractères cliniques et hématologiques de ce syndrome étaient ceux de l'ictère hémolytique ; la destruction sanguine était si intense et si brutale qu'il y avait hémoglobinémie et hémoglobinurie. Les recherches bactériologiques effectuées du vivant de cette malade et lors de son autopsie nous montrèrent que cet ictère grave hémolytique était sous la dépendance d'une septicémie causée par le *bacillus perfringens*. Ce microbe, isolé du sang pendant la vie, était doué d'un tel pouvoir hémolytique qu'injecté en petite quantité à des lapins, il provoquait chez eux, en quelques heures, une hémoglobinémie mortelle, et que, mélangé *in vitro* à une grande quantité d'hématies, il les dissolvait très rapidement, par ses endotoxines hémolytiques. C'est là, à notre connaissance, un exemple encore unique d'ictère grave mortel d'origine hémolytique.

Bien différentes d'aspect sont les FORMES CHRONIQUES DE L'ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ACQUIS. Elles peuvent persister, avec des alternatives d'amélioration et d'aggravation, pendant plusieurs années, et revêtir les types cliniques les plus divers.

Une des plus remarquables est celle que présentait l'une de nos premières malades. Chez elle, l'affection, qui durait depuis neuf ans, reproduisait, suivant ses périodes, soit le tableau de l'*anémie pernicieuse ictérique*, soit celui de l'*ictère chronique splénomégalique* de Hayem ; elle était consécutive à une rectite secondaire à l'ouverture d'un abcès du creux ischio-rectal. Comme nous l'avons montré à propos de cette malade, il est certain que le type clinique isolé par M. Hayem est, en réalité, un ictère hémolytique ; il est certain, de même, que bien des anémies pernicieuses ictérigènes rentrent également dans ce groupe. Les observations rapportées depuis par M. Chauffard et par M. Darré ne laissent aucun doute à ce sujet.

Dans une seconde forme, dont nous avons rapporté une observation, l'ictère hémolytique chronique, par sa persistance, l'absence de symptômes anémiques très marqués et surtout par la fréquence de crises douloureuses vésiculaires

dues à des calculs pigmentaires, simule l'*ictère chronique lithiasique*. Deux de nos malades avaient, de ce chef, subi des opérations sur les voies biliaires qui, naturellement, n'avaient influencé en rien l'évolution de la maladie.

Enfin, dans un troisième groupe de faits, la symptomatologie de ces ictères hémolytiques chroniques est rendue très complexe par l'*association, à l'ictère, d'autres syndromes morbides*. C'est ainsi que, chez unes de nos malades, l'ictère hémolytique était accompagné, à certaines périodes de son évolution, de troubles cardiaques, d'hépatomégalie, d'ascite curable, et revêtait ainsi une allure de haute gravité. Chez d'autres sujets, comme ceux dont MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand, ainsi que l'un de nous et Joltrain, ont rapporté les observations, on voit l'ictère hémolytique compliquer un cancer de l'estomac ou de la vessie. Chez d'autres il apparaît au cours d'une leucémie myéloïde, comme dans le cas de MM. Tixier et Troisier ; chez d'autres, enfin, il se greffe sur le tableau d'une cirrhose du foie (Castaigne, Chalier, Le Play, Robin et N. Fiessinger).

Rien n'est donc plus frappant que l'opposition qui existe entre l'évolution toujours identique de l'ictère hémolytique congénital et celle, éminemment variable, de l'ictère hémolytique acquis. Mais ce qui, dans tous les cas, permet de réunir ces ictères dans le même cadre nosographique, c'est l'unité fondamentale du syndrome clinique et hématologique qui les caractérise en tant qu'ictères et l'identité du processus pathogénique qui les détermine.

III

Le syndrome hématologique. — L'examen du sang qui, seul, permet d'attester la nature hémolytique d'un ictère, révèle un syndrome très spécial, bien différent de celui que l'on observe dans les ictères par rétention. Il est essentiellement caractérisé par deux éléments, dont l'un est la conséquence de l'autre : l'anémie et la fragilité globulaire.

Anémie. — Nous avons montré que l'anémie des ictériques hémolytiques se présente avec des caractères très particuliers, qui lui créent une place à part dans le cadre des anémies. Evoluant parallèlement à l'ictère, elle se montre légère, dans les cas où la jaunisse est peu accentuée, comme cela se voit chez les ictériques congénitaux, ou lors des améliorations plus ou moins durables qui s'observent dans les types acquis.

Le taux des globules rouges est alors très voisin de la normale, de même que leur richesse en hémoglobine. Un examen attentif vient montrer cependant que cette apparence du sang n'est maintenue que grâce à une rénovation myélogène incessante. Cette réaction hématopoiétique, extrêmement significative, puisqu'elle est le témoin direct et flagrant de la destruction permanente des globules rouges, se traduit par trois symptômes : l'*anisocytose,* hors de proportion avec le degré de l'anémie ; la *polychromatophilie,* qui peut affecter plus de 40 p. 100 des hématies ; enfin, la présence d'*éléments myéloïdes,* observée déjà par M. Chauffard chez les ictériques congénitaux, et qui contraste avec le taux à peu près normal des globules rouges.

D'ailleurs, si, à certaines périodes, le processus de déglobulisation est ainsi masqué par la rénovation sanguine, à d'autres périodes, au contraire, c'est la destruction qui l'emporte ; on voit alors apparaître les signes d'une anémie plus ou moins profonde, et qui, dans certains cas, peut devenir extrême. C'est surtout au cours des ictères hémolytiques acquis que s'observent ces brusques poussées de destruction hématiques. Le sang de ces sujets est toujours dans un état d'équilibre instable, et sous l'influence de la fatigue, de l'effort, d'un écart de régime, on peut voir survenir chez eux des crises parfois formidables de déglobulisation.

C'est ainsi que, pendant plusieurs mois, le sang d'une de nos malades a présenté tous les caractères d'une anémie pernicieuse. Le chiffre des globules rouges oscillait autour de 1 à 2.000.000, s'abaissant même, à certain jour, à 850.000 ; le taux de l'hémoglobine était à 45. A cette hypoglobulie extrême venaient s'ajouter une valeur globulaire supérieure à l'unité, une anisocytose et une polychromatophilie intense, une forte poussée hématoblastique ; enfin, des éléments myéloïdes étaient mis en circulation en si grand nombre, que l'on comptait, à certains jours, 3 p. 100 de myélocytes et jusqu'à 15 p. 100 d'hématies nucléées.

Pareilles poussées de déglobulisation ont été observées, bien qu'à un degré moindre, chez nos autres malades. Ces alternatives incessantes de destruction et de réparation sanguines, dont l'évolution est parallèle à celle de l'ictère et de la splénomégalie, représentent un des caractères les plus saillants de l'anémie, dans l'ictère hémolytique acquis. Elles opposent encore ce type à l'ictère congénital, au cours duquel le sang offre un état remarquablement stable, comme si l'organisme des malades, suivant la remarque de M. Chauffard, s'était en quelque sorte adapté à l'anémie congénitale et permanente.

Fragilité globulaire. Le procédé des hématies déplasmatisées. Fragilité des hématies en présence des sérums humains et des corps hémolytiques. Inactivité

du sérum. — L'anémie, ainsi observée dans les ictères hémolytiques, n'est qu'un phénomène secondaire, lié à l'incessante destruction des globules rouges qui se fait chez ces malades. Leurs hématies présentent, en effet, un stigmate fondamental, *la fragilité globulaire,* que l'on peut mettre en évidence par différents procédés.

M. Chauffard, par le procédé de Vaquez-Ribierre, a vu, chez un de ses malades, l'hémolyse débuter à 0,52 ; chez un autre à 0,62. On sait qu'à l'état normal le sang commence à hémolyser dans une solution renfermant 0,42 à 0,48 de chlorure de sodium.

Nous avons montré, de notre côté, qu'en modifiant la technique, en opérant non plus sur le sang total, mais sur les globules rouges débarrassés du plasma par décantation, en un mot sur les *hématies déplasmatisées,* il était possible de mettre en évidence une diminution plus grande encore de la résistance globulaire. Tandis que jamais, chez les individus normaux ou atteints d'ictères par rétention, on n'observe la moindre différence entre la résistance du sang total et celle des hématies déplasmatisées, il est, au contraire, facile de constater, dans les ictères hémolytiques, une diminution beaucoup plus marquée de la résistance, lorsqu'on fait usage des hématies déplasmatisées.

Au cours de l'*ictère congénital,* où la fragilité globulaire est déjà manifeste avec le sang total, elle s'accuse encore, avec les globules rouges isolés du plasma. Ainsi, chez l'une de nos malades, l'hémolyse débutait à 0,68 avec le sang total, et devenait intense à 0,54 ; avec les hématies déplasmatisées, c'est à 0,82 qu'elle débutait, à 0,66 qu'elle était intense.

C'est au cours des *ictères hémolytiques acquis* que le procédé des hématies déplasmatisées nous a fourni des résultats d'une importance capitale. Chez trois de nos malades, en effet, la résistance, recherchée à l'aide du sang total, s'évaluait, pendant presque toute la durée de la maladie, par les chiffres normaux de 0,46 pour l'hémolyse initiale, de 0,40 pour l'hémolyse intense. Avec l'emploi des hématies déplasmatisées, au contraire, l'hémolyse débutait aux environs de 0,60 et devenait intense à 0,66. Nous pouvions ainsi mettre en évidence, chez ses sujets, une fragilité globulaire qui, sans cette modification de technique, aurait passé inaperçue.

Nous nous sommes efforcé, dans une série de recherches, d'élucider le mode d'action de la déplasmatisation. Nous avons pu nous assurer que la fragilité particulière des hématies des ictériques hémolytiques, ainsi isolées du plasma, ne dépendait ni de la nature de la substance anticoagulante employée pour recueillir le sang, ni de la soustraction d'une antihémolysine spécifique qui serait présente dans la circulation de ces ictériques, et que la déplasmatisation aurait séparée des hématies. Nous avons pu montrer, en effet, que l'addition, aux hématies déplasmatisées, d'une faible quantité d'un sérum quelconque,

humain ou animal, suffisait à leur restituer une résistance identique à celle qu'elles présentaient avant la déplasmatisation.

La fragilité globulaire, si facile à mettre en évidence dans l'ictère hémolytique, congénital ou acquis, ne se traduit pas seulement par la diminution de résistance du sang, total ou déplasmatisé, aux solutions hypotoniques. Elle se manifeste encore, comme nous l'avons établi, en *milieux isotoniques*, sous l'influence d'agents divers.

M. Widal a montré, avec M. Philibert, que les globules rouges des ictériques congénitaux, mis au contact de nombreux *sérums humains*, normaux ou pathologiques, étaient parfois hémolysés par ces sérums, alors que les hématies prises comme témoins s'y conservaient intactes. Avec MM. Widal et Brulé, nous avons retrouvé ce stigmate de fragilité chez les ictériques acquis, avec une fréquence et une intensité beaucoup plus considérables encore que chez les congénitaux. Pendant plusieurs semaines, aux périodes où l'ictère et l'anémie étaient très marqués, les hématies de nos malades subissaient, en quelques heures, la dissolution dans les sérums. Au contraire, au cours de 285 épreuves effectuées à l'aide d'hématies et de sérums humains quelconques, nous n'avons observé d'hémolyse que huit fois.

En outre, nous avons montré que les hématies des malades atteints d'ictères hémolytiques étaient beaucoup plus fragiles que les hématies normales à l'action de différentes substances hémolytiques, telles que *les sérums expérimentaux antihumains* ou *l'extrait concentré de têtes de sangsues*. La quantité de ces substances nécessaire pour hémolyser les globules rouges des ictériques se montre très inférieure à celle qui dissout les globules témoins.

L'ensemble des données précédentes est donc tout à fait concordant. Il établit que le processus hémolytique, dans les ictères congénitaux et acquis que nous avons étudiés, relève d'une fragilité anormale de globules rouges.

Cette conclusion est encore corroborée par ce fait que le sérum de tous ces sujets est, comme nous l'avons établi, dépourvu de toute action hémolytique et sur leurs propres hématies, et sur les hématies étrangères. Ces ictères par fragilité globulaire sont donc bien différents d'autres ictères, également hémolytiques, mais au cours desquels l'hémolyse relève de l'action dissolvante du plasma. Nous avons montré qu'il en était ainsi dans l'ictère qui suit parfois les grandes crises d'hémoglobinurie paroxystiques. Dans cette affection, la résistance globulaire demeure normale, et c'est l'action plasmatique qui, sous l'influence du froid, produit la dissolution des hématies qui aboutit à l'ictère. MM. Chauffard et Troisier ont montré, récemment, par des observations très probantes, la différence qui sépare les ictères par fragilité globulaire des ictères hémolysiniques, dus à l'action de lysines en circulation dans le sang.

Hématies granuleuses. — Aux deux caractères hématologiques que nous venons de décrire dans les ictères par fragilité globulaire, s'en ajoute un autre qui fait également défaut dans les ictères par rétention : *la granulation des hématies.*

Ce caractère a été mis en évidence, par MM. Chauffard et Fiessinger, chez les ictériques congénitaux. Ces auteurs, en traitant le sang étalé sur lames, et non fixé, par le réactif de Pappenheim, ont vu apparaître, dans le protoplasma de certaines hématies, un nombre plus ou moins considérable de granulations colorées en rouges par la pyronine. La proportion de ces hématies granuleuses atteignait 15 à 20 p. 100 ; chez des sujets normaux ou atteints d'affections diverses, elles étaient absentes, ou se montraient très rares.

Nous avons retrouvé ces hématies granuleuses en très grande abondance dans le sang de nos malades atteints d'ictère hémolytique acquis ; elles faisaient, au contraire, défaut chez les ictériques par rétention.

Nous nous sommes efforcé, dans une série de recherches cliniques et expérimentales, de préciser les caractères cytologiques, la signification et la genèse de ces hématies granuleuses. Nous avons montré qu'il était facile de les mettre en évidence à l'aide des colorations vitales par les bleus basiques, procédé qui permet en même temps la numération très exacte et la conservation parfaite de ces éléments.

Par leur aptitude à prendre les colorants basiques, ces hématies granuleuses se rapprochent des érythocytes ponctués, étudiés depuis longtemps au cours de certaines anémies et du saturnisme. Elles en diffèrent cependant, ainsi que nous l'avons montré, et par leur aspect morphologique, et par les procédés qui permettent de les colorer, et par leurs proportions respectives ; les hématies granuleuses, colorables uniquement par les méthodes vitales, sont seules vraiment caractéristiques de l'ictère hémolytique ; alors que chez certains sujets atteints de cette affection le sang en contient jusqu'à 65 p. 100, il est impossible d'y déceler le moindre érythrocyte ponctué.

On aurait pu penser que l'état granuleux des hématies traduisait une altération particulière de ces éléments et pouvait ainsi rendre compte de la fragilité globulaire observée chez les ictériques hémolytiques. Les recherches que nous avons entreprises, parallèlement à celles de MM. Chauffard et Flessinger, nous ont montré, au contraire, que les hématies granuleuses étaient des éléments de réaction médullaire. Non seulement, en effet, elles n'évoluent pas de façon parallèle à la fragilité globulaire, mais elles peuvent apparaître au cours d'états anémiques multiples, sans être commandées par elle. De même, on ne saurait établir aucun rapport entre le nombre des hématies granuleuses et l'intensité de la destruction sanguine. Au contraire, l'apparition constante des éléments granuleux au moment de la poussée rénovatrice qui suit, chez les

animaux, les destructions sanguines expérimentales, montre qu'il s'agit d'organites en rapport avec la réaction myéloïde.

En soumettant des animaux à des injections hémolysantes d'eau distillée, plus simplement encore en produisant chez eux, par des saignées répétées, une anémie intense, nous avons vu les hématies granuleuses faire leur apparition lors de la réaction myéloïde, associées presque toujours à des globules rouges nucléés et à des myélocytes. MM. Chauffard et Fiessinger aboutissaient, de leur côté, à des constatations identiques chez les animaux anémiés par l'injection globulicide de sérum d'anguille. Ces auteurs ont même pu saisir sur le fait, dans la moelle osseuse, le passage des hématies nucléées granuleuses aux normocytes granuleux, mettant ainsi hors de doute la signification de ces éléments.

Auto-agglutination des hématies. — Il est un dernier symptôme hématologique que nous avons pu mettre en évidence chez tous les malades atteints d'ictère hémolytique acquis que nous avons examinés : c'est la propriété que possède le sérum sanguin d'agglutiner les globules du porteur. Ce phénomène de l'auto-agglutination des hématies, recherché à maintes reprises, par la méthode de Pagniez, s'est constamment manifesté, chez tous ces malades, avec une grande intensité. Par contre, il a toujours fait défaut chez les ictériques congénitaux qui ont été, jusqu'ici, examinés à ce point de vue. Il en est de même pour les sujets atteints d'ictère par rétention ou des maladies les plus diverses que nous avons étudiées.

Reproduction expérimentale du syndrome de l'ictère hémolytique. — Il était intéressant de rechercher si les symptômes si caractéristiques des ictères hémolytiques humains se retrouveraient au cours des ictères hémolytiques si faciles à obtenir expérimentalement par l'injection, à l'animal, de poisons du sang. Reprenant, à ce point de vue, les expériences anciennes de Stadelmann, d'Afanossiew, de Vast, nous avons pu, en injectant à des chiens des doses variables de toluylène-diamine, reproduire chez eux un ictère hémolytique à marche lente, permettant la survie des animaux. L'étude du sang, au cours de ces ictères expérimentaux, nous a précisément montré des modifications identiques à celles que l'on observe dans les ictères hémolytiques humains. En même temps qu'apparaissait un ictère souvent très intense, nous avons constaté une anémie plus ou moins considérable ; la résistance globulaire s'abaissait parallèlement ; enfin, les hématies granuleuses, absentes avant l'injection, apparaissaient très nombreuses, atteignant, dans un cas, la proportion de 65 p. 100.

Ces résultats sont plus frappants encore, quand on les compare à ceux qu'on

obtient au cours de l'*ictère par rétention expérimental*. En déterminant chez le chien un ictère par rétention, après résection du cholédoque, nous avons pu étudier au jour le jour les modifications survenues dans les caractères du sang. Jamais nous n'avons observé d'anémie; la résistance globulaire, loin d'être diminuée, augmentait; enfin, à aucun moment, on ne put déceler d'hématies granuleuses en circulation.

Rien n'est donc frappant comme l'opposition réalisée en clinique, et que l'on peut produire expérimentalement, entre les caractères respectifs du sang au cours de l'ictère hémolytique et au cours de l'ictère par rétention.

IV

Pathogénie. Splénomégalie post-hémolytique. Biligénie extra-hépatique. — 1° Biligénie extra-hépatique. — Si la réalité de l'hémolyse anormale ne peut être contestée, à l'origine de la variété d'ictères que nous étudions, et si elle suffit à séparer radicalement ces ictères de ceux qui résultent d'une altération de la cellule hépatique ou des voies biliaires, les divergences d'opinion commencent lorsqu'il s'agit d'interpréter le *mécanisme par lequel l'hémolyse aboutit à l'ictère.*

Depuis les expériences classiques de Stadelmann, Minkowski, Afanasiew, Naunyn, on admet que tout ictère, quelle qu'en soit l'origine, relève d'un processus *hépatogène*. C'est l'opinion que, récemment encore, ont défendu MM. Gilbert et Chabrol. D'après cette conception classique, l'hémoglobine donne naissance, en se transformant dans le foie, à des quantités anormales de pigments biliaires; la bile, devenue pléiochromique, perdrait sa fluidité et ne s'écoulerait plus que difficilement à travers les canalicules biliaires ; il se produirait, à la suite de cette stagnation, une rétention relative et un reflux de la bile dans la circulation. En un mot, il s'agirait d'un ictère par rétention intrahépatique, secondaire à la pléiochromie.

Cette explication toute mécanique de l'ictère, qui assimile complètement l'ictère hémolytique aux ictères par rétention ou par reflux, nous paraît inacceptable : si elle était vraie, *les ictères hémolytiques devraient présenter des caractères précisément opposés à ceux qu'ils offrent en réalité.*

Si l'on admet, en effet, à la base de l'affection, un processus de rétention et de reflux biliaires, soit par pléiochromie, soit par tout autre obstacle intrahépatique, il en résulte que l'ictère, dans ces cas, relève de la résorption d'une

bile totale, c'est-à-dire d'une bile renfermant tous ses matériaux constituants : pigments en excès, sels biliaires, cholestérine. Il serait incompréhensible, en effet, qu'au cours de cette résorption biliaire mécanique, seuls les pigments refluassent dans le sang, alors que les acides et sels biliaires, d'une part, la cholestérine, d'autre part, continueraient leur voie d'excrétion normale vers l'intestin. En d'autres termes, si l'ictère hémolytique est un ictère par rétention relative, il doit s'accompagner non seulement de cholémie, mais encore de rétention des sels biliaires et d'hypercholestérinémie. Il en est effectivement ainsi, comme nous l'avons montré, dans un ictère qui, lui, relève certainement d'une rétention biliaire relative : celui de la maladie de Hanot. Chez plusieurs sujets atteints de cette affection, que nous avons pu examiner, le sérum sanguin et les urines ne renfermaient pas seulement de la bilirubine; ils contenaient en outre une forte proportion de sels biliaires et ces malades présentaient tous les signes de l'intoxication taurocholique; enfin, chez deux d'entre eux, on notait la présence de nombreuses taches de xanthelasma, dont M. Chauffard a montré les rapports avec l'hypercholestérinémie.

C'est ce syndrome que l'on devrait observer dans les ictères hémolytiques, s'ils relevaient réellement de la même pathogénie. Or, en dehors des cas, d'ailleurs exceptionnels, où l'ictère hémolytique vient s'associer à une affection hépatique antérieure, foie cardiaque ou cirrhose alcoolique, jamais on observe le syndrome précédent. La caractéristique de l'ictère hémolytique est précisément, comme nous l'avons établi dès nos premières communications, d'être un *ictère dissocié,* dans lequel seule existe la rétention ou plus exactement l'imprégnation de l'organisme par les pigments biliaires; la rétention des sels biliaires ne s'y observe pas, et nous pouvons ajouter aujourd'hui, grâce aux recherches de MM. Chauffard et Grigaut, celle de la cholestérine non plus.

Nous avons insisté sur ce fait, inconnu dans l'histoire des ictères hépatogènes, que, malgré l'intensité et la longue durée de la jaunisse, jamais, au cours des ictères hémolytiques, on ne constate le moindre signe en rapport avec la rétention des sels biliaires : prurit, bradycardie, amaigrissement. On aurait pu croire que la tolérance parfaite de l'organisme à l'égard de ces ictères tenait à une accoutumance, à une immunisation acquise à l'égard des principes toxiques de la bile. Or, les caractères hématologiques, de même que l'analyse chimique des humeurs et l'étude de la résorption des graisses établissent qu'il n'en est rien, et que les sels biliaires font réellement défaut dans le sang de ces malades. MM. Rist et Ribadeau-Dumas ont montré que les stigmates sanguins de l'accoutumance à l'intoxication taurocholique étaient : l'absence d'anémie, l'augmentation de la résistance globulaire, l'augmentation du diamètre globulaire. Chez les ictériques hémolytiques, on note, au contraire : l'anémie souvent extrême, l'hyporésistance du sang et, le plus souvent, la microcythémie.

En second lieu, l'analyse du sérum sanguin et celle des urines ne décèlent jamais, chez ces malades, la moindre trace de sels biliaires. Enfin, l'étude de la résorption des graisses intestinales aboutit à la même conclusion, comme l'ont établi MM. Lemierre et Brulé. On sait que, lorsque les sels biliaires passent normalement dans l'intestin, ils permettront l'émulsion et l'absorption des graisses, et que l'on décèle celles-ci très facilement dans la circulation générale, sous forme d' « hécomonies », visibles à l'ultramicroscope. Au contraire, en cas de rétention de sels biliaires, telle que la réalise, par exemple, l'occlusion du cholédoque, l'absorption des graisses ne se fait pas et l'examen ultramicroscopique du sang dénote l'absence complète d'hécomonies, après repas d'épreuve. Or, cette recherche, appliquée à plusieurs sujets atteints d'ictère hémolytique, nous a montré que les sels biliaires passaient normalement dans l'intestin.

Pareillement, MM. Chauffard, Laroche et Grigaut ont constaté que, tandis que chez les hépatiques cholémiques la quantité de cholestérine retenue dans le sang était anormalement élevée, l'hypercholestérinémie faisait au contraire défaut dans les ictères hémolytiques, congénitaux et acquis.

Toutes les constatations précédentes sont donc concordantes. Elles montrent que l'ictère hémolytique n'a aucun des caractères de l'ictère par rétention et qu'il est inexplicable par l'hypothèse d'une résorption biliaire, quelle qu'en soit l'origine. Tout se passe, en pareil cas, comme si les pigments seuls imprégnaient l'organisme, sans intervention aucune des autres principes de la bile, comme s'il s'agissait, en un mot, d'une *cholémie purement pigmentaire.*

Ce fait, incompréhensible avec l'hypothèse de la nature hépatogène de l'ictère, s'explique, au contraire, très aisément, si l'on admet que le pigment biliaire prend naissance en dehors du foie, par un processus auquel la cellule hépatique demeure étrangère. Une telle conception, qui fait de ces ictères non seulement des ictères hémolytiques, mais des ictères hématogènes, s'appuie sur des faits de plus en plus nombreux et aujourd'hui incontestables. *L'étude des transformations subies par tous les épanchements sanguins de l'organisme en voie de destruction, met hors de conteste l'existence d'une biligénie hémolytique extrahépatique,* d'un véritable ictère hémolytique local. Or, et ce fait est encore extrêmement suggestif, ces ictères hémolytiques locaux possèdent tous les caractères de l'ictère hémolytique généralisé : ils sont, eux aussi, des ictères purement pigmentaires, parce que l'hémoglobine qui les engendre ne peut donner naissance ni à des sels biliaires, ni à de la cholestérine.

La mutation de l'hémoglobine en bilirubine et en urobiline est, depuis longtemps, démontrée dans les vieux exsudats hémorragiques du tissu cellulaire sous-cutané : Langhans, Quincke y ont trouvé de la bilirubine ; l'hématoïdine, qu'on y avait autrefois décelée, est assimilée aujourd'hui au pigment

normal de la bile. Lorsqu'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané du sang défibriné, comme l'a fait Quincke, on retrouve de la bilirubine et de l'urobiline dans le foyer et dans les zones avoisinantes. La même transformation s'effectue constamment dans les hémorragies méningées, ainsi que l'ont établi Sabrazès et Muratet, Bard, Froin, Widal et Joltrain, Castaigne et A. Weil, Guillain et Laroche, Follet et Chevrel ; dans l'émothorax (Milian, Froin et Chastenay de Géry, Guillain et Troisier) ; dans l'hématocèle péritonéale (Froin). Actuellement, grâce surtout aux recherches patientes de G. Froin, les stades de cette biligénie hémolytique locale sont précisés dans tous leurs détails ; MM. Guillain et J. Troisier ont même montré que, absolument comme dans l'ictère hémolytique, les hématies de ces épanchements sanguins présentent une résistance considérablement diminuée, et que l'on peut observer et leur dissolution dans les sérums chargés de complément et leur auto-agglutination.

Ces faits établissent suffisamment la réalité d'une formation de pigments biliaires, bilirubine et urobiline, aux dépens d'hémoglobine extra-vasée, en dehors de toute intervention hépatique. Dès lors, on est en droit de penser qu'un semblable processus se produit dans l'organisme, au cours des ictères hémolytiques ; seul, comme nous l'avons montré, il peut rendre compte des caractères si spéciaux de ces ictères. Nul ne met en doute que, dans cette affection, le foie ne puisse secondairement souffrir, sous l'assaut continu et prolongé de la pléthore pigmentaire sanguine, et que les troubles biligéniques qu'il commande alors ne viennent se surajouter aux troubles d'origine hématique. Mais, pour nous, ces derniers seuls sont primordiaux et caractéristiques ; alors que la théorie hépatogène n'a à son actif aucun fait positif et va à l'encontre de tous les caractères observés dans les ictères hémolytiques, la théorie hématogène, qui en fournit la raison, repose, en outre, sur les faits incontestables accumulés par l'étude de la biligénie hémolytique locale.

2° Splénomégalie post-hémolytique. — La constance et l'intensité de la *splénomégalie* au cours des ictères hémolytiques, son augmentation brusque coïncidant avec les crises de déglobulisation, devaient tout naturellement attirer l'attention sur la rate et faire chercher à préciser son rôle dans l'hémolyse.

Minkowski, dans sa première observation, avait émis l'hypothèse que c'est dans une lésion de la rate qu'il faut chercher l'origine du processus hémolytique de l'ictère congénital. Bettmann, von Krannhals se rallièrent à cette théorie splénogène ; c'est également l'opinion de M. Chauffard.

Contrairement à la théorie précédente, qui subordonne l'hémolyse à une maladie de la rate, nous avons, dès nos premières observations, soutenu la « *pluralité d'origines des ictères hémolytiques* ». Il est possible que, dans certains cas, la rate joue un rôle actif et primitif dans la genèse des phéno-

mènes hémolytiques que nous étudions, mais, dans la majorité des cas, la splénomégalie est, pour nous, la *conséquence* et non la *cause* de l'hémolyse. Les hématies étant déjà attaquées dans le sang circulant et en partie détruites, la rate entre en hyperfonctionnement pour débarrasser l'organisme des stromas globulaires avariés ; son hypertrophie n'est que secondaire et traduit simplement cette suractivité considérable.

On doit remarquer, en effet, que la splénomégalie passive est de règle au cours des processus hémolytiques cliniques et expérimentaux de toute nature, et dans ceux, en particulier, où aucune lésion primitive de la rate ne peut être rationnellement incriminée. Elle apparaît ainsi constamment chez l'animal, à la suite de toute destruction globulaire massive, que celle-ci soit produite par un poison du sang, comme un sérum globulicide, ou, plus simplement, par injection intraveineuse d'eau distillée (Lesné et Ravaut). Chez l'homme, elle est constante après les grandes crises d'hémoglobinurie paroxytique qui, lorsqu'elles s'accompagnent d'ictère, réalisent un tableau typique d'ictère hémolytique avec splénomégalie. Dans tous les cas, la splénomégalie, manifestement secondaire et passive, se rapproche singulièrement, par ses caractères, par son apparition et son évolution, de celles des ictères hémolytiques avec fragilité globulaire.

Au cours de certains de ceux-ci, d'ailleurs, la splénomégalie ne peut, de toute évidence, être considérée comme la cause de l'hémolyse. Nous avons cité déjà l'ictère de l'hémoglobinurie paroxystique; il en est de même des ictères hémolytiques toxi-infectieux, dans lesquels on a pu prendre sur le fait le mécanisme de l'hémolyse, comme dans le cas observé par nous, où la destruction sanguine était produite directement par les endotoxines du *bacillus perfringens.* La théorie spléno-hémolytique ne saurait donc être invoquée que pour les ictères hémolytiques d'apparence protopathique, tels que l'ictère congénital. Mais il est bon de remarquer que, dans le cas où le pouvoir hémolytique de la rate put être recherché *in vitro,* cas publié par MM. Vaquez et Giroux, la recherche fut entièrement négative : la rate ne contenait aucune hémolysine décelable expérimentalement.

D'autre part, l'examen histologique des rates d'ictériques hémolytiques, effectué dans des cas congénitaux par MM. Vaquez et Giroux, Paris et Giroux, et dans des cas acquis par MM. OEttinger et Fiessinger, Gandy et Brulé, Widal et Joltrain, Roque, Chalier et Nové-Josserand, a montré des particularités toujours identiques : infiltration pigmentaire pas plus intense que celle que l'on observe dans les autres viscères, congestion des cordons de Billroth, figures de macrophagie. Ces caractères, d'après MM. Ménétrier et Gauckler, sont l'indice *« d'une hémolyse anormale, mais passive, d'une exagération pathologique des fonctions normales de la rate. »*

Enfin, on ne saurait oublier que la splénomégalie peut faire entièrement défaut, même dans l'ictère congénital et familial, comme Benjamin et Sluka en ont rapporté, en 1907, un exemple frappant.

Tout récemment, la théorie de l'origine splénique de l'hémolyse a été reprise par MM. Gilbert et Chabrol, qui ont généralisé à tous les ictères hémolytiques les résultats expérimentaux obtenus par eux dans l'*ictère par toluylène-diamine*.

Pour ces auteurs, la toluylène-diamine, inactive par elle-même, fragiliserait indirectement les hématies, en provoquant dans l'organisme l'élaboration d'hémolysines D'abord attribuées par MM. Gilbert et Chabrol à la suractivité hépatique, ces hémolysines auraient pour foyer principal de production la rate.

Dans une série d'expériences, effectuées par MM. Widal et Brulé chez le lapin et chez le chien, nous pensons avoir démontré que, pas plus chez les animaux intoxiqués par la toluylène-diamine que chez les animaux normaux, on ne peut mettre en évidence la production d'hémolysines dans le tissu splénique, et que les phénomènes de destruction globulaire parfois observés *in vitro*, lorsqu'on additionne d'hématies les extraits de pulpe splénique, sont imputables, en réalité, à des processus d'autolyse qui font apparaître dans ces extraits des substances hémolysantes artificielles, n'ayant aucun des caractères spécifiques des hémolysines. Nos conclusions ont été corroborées récemment par MM. Foix et Salin, Achard et Foix, Isconesco et Zaedhiri, Chevalier.

D'ailleurs, il est encore trois séries d'arguments qui, comme nous l'avons montré, prouvent bien que la fragilité globulaire constatée dans l'intoxication diamique ne relève nullement d'hémolysines d'origine splénique.

Tout d'abord, si la rate est bien le *primum movens* du processus hémolytique, l'ablation de la rate doit empêcher son évolution. Or, il n'en est rien. L'observation d'animaux splénectomisés nous a montré que l'intoxication diamique se poursuit chez eux de la même manière que chez les animaux pourvus de leur rate. Chez quatre chiens, dont deux étaient splénectomisés respectivement depuis trois jours et vingt et un jours, et qui furent soumis à l'injection intraveineuse de toluylène-diamine en quantités égales, nous n'avons noté aucune différence dans l'évolution des accidents consécutifs. Tous quatre ont présenté, entre la douzième et la dix-septième heure qui suivit l'inoculation, de l'hémoglobinémie avec hémoglobinurie, puis de l'ictère intense avec cholurie. Ces résultats, que MM. Gilbert et Chabrol ont d'ailleurs observés eux-mêmes, suffiraient à prouver que la rate ne prend aucune part active à la genèse du processus hémolytique.

L'hypothèse d'hémolysines, d'origine splénique ou autre, agissant dans l'intoxication diamique pour prouver la fragilité globulaire et l'hémoglobiné-

mie, est, d'autre part, formellement contredite par les *résultats de l'étude du sang au cours de cette intoxication.* S'il existe, en effet, dans la circulation des animaux inoculés, des hémolysines, celles-ci ne peuvent, *a priori,* s'y trouver que sous deux états : ou bien, en liberté dans le plasma — et alors le sérum des animaux ainsi traités doit posséder un pouvoir dissolvant sur les hématies de même espèce ; — ou bien, déjà fixées aux hématies, — et alors celles-ci, sensibilisées en même temps que fragilisées, doivent être détruites par le sérum d'un animal neuf, renfermant du complément. Or, l'expérience ne vérifie ni l'une ni l'autre de ces deux éventualités. Comme nous l'avons montré, les hématies déplasmatisées des animaux intoxiqués par la toluylène-diamine, bien que fragilisées à un point souvent considérable, se conservent, comme des hématies normales, dans le sérum du porteur et dans celui des animaux de même espèce. Elles ne sont donc pas sensibilisées. Inversement, le sérum des animaux intoxiqués par la toluylène-diamine n'exerce aucune action hémolytique ni sur les hématies du porteur, ni sur celles d'animaux de même espèce.

Ajoutons enfin que le phénomène de l'auto-agglutination des hématies, qui, comme l'a établi Bordet, est un corollaire presque constant du phénomène de l'auto-hémolyse, fait également défaut chez les animaux soumis aux injections de toluylène-diamine.

En résumé, la théorie qui fait de l'ictère par toluylène-diamine un ictère dans lequel l'hémolyse relève d'hémolysines élaborées par la rate, nous paraît contredite par trois ordres de faits généraux : en premier lieu, l'ablation de la rate n'empêche pas l'évolution des phénomènes ; en second lieu, il nous a été impossible de déceler l'existence dans la rate d'hémolysines élaborées *in situ ;* en troisième lieu, le sang ne présente aucun des caractères fondamentaux qui caractérisent la présence d'hémolysines dans ce milieu.

Nous pensons que l'hémolyse observée au cours de l'intoxication diamique relève directement de l'action du poison sur les hématies. *In vivo,* il est remarquable de constater, en effet, le parallélisme étroit qui existe entre la dose de toxique injecté, d'une part, la précocité et l'intensité de la destruction sanguine, d'autre part. Avec de faibles doses, on obtient l'anémie globulaire et la fragilisation des hématies ; avec de fortes doses, on réalise constamment l'hémoglobinémie. D'autre part, si, avec des doses faibles de 1 à 5 centigrammes par kilogramme d'animal, la fragilité globulaire est lente à apparaître et ne se manifeste qu'au bout de dix à quinze heures, l'emploi des doses fortes, 20 à 30 centigrammes par kilogramme, permet de constater cette fragilité en moins d'une heure, ainsi que nous l'avons constamment observé chez le lapin.

V

Origine du processus hémolytique. — Si la splénomégalie, comme l'ictère, n'est le plus souvent qu'une conséquence de l'hémolyse, quels sont les processus originels qui tiennent celle-ci sous leur dépendance ?

Il est certain, ainsi que nous l'avons soutenu antérieurement, que la constatation de la *fragilité globulaire* n'implique nullement qu'il s'agisse, dans les ictères hémolytiques, d'une lésion primitive, d'une sorte de maladie du globule rouge. Le fait, évidemment, est possible, en ce qui concerne l'ictère congénital et familial ; il est loin, en tout cas, d'être démontré.

Dans les *ictères hémolytiques acquis*, la fragilité globulaire n'est qu'un stigmate révélateur, qui traduit l'altération des hématies circulantes par un poison fixé sur elles ; les hématies fragiles sont, en réalité, des hématies fragilisées, impressionnées par une substance hémolysante. Telle est l'hypothèse à laquelle l'étude de plusieurs malades nous avait conduits dès 1908 ; elle a été adoptée également et développée par M. Troisier, dans la thèse qu'il a consacrée aux hémolysines.

Au premier abord, il semble que cette opinion, qui fait des ictères avec fragilité globulaire *une variété d'ictères par hémolysines*, soit contredite par les caractères mêmes que présente le sang au cours de ces affections. Nous avons établi, en effet, que tandis que la lésion du globule rouge est si facile à mettre en évidence, en pareil cas, le plasma et le sérum se montrent, au contraire, constamment inactifs *in vitro*. Pendant les *phases actives* de la maladie, les hématies des ictériques hémolytiques se dissolvent dans tous les sérums étrangers auxquels on les additionne ; leur sérum, au contraire, n'exerce aucune action hémolytique, ni sur leurs propres hématies, ni sur celles d'individus de la même espèce. Cette double constatation semble aller à l'encontre de l'hypothèse d'hémolysines productrices de la fragilité globulaire.

En réalité, ces caractères du sang tendent, au contraire, à démontrer que telle est bien l'origine de cette fragilité globulaire. Supposons, en effet, que des hémolysines, d'origine exogène ou endogène, pénètrent dans la circulation. Par suite du mécanisme bien élucidé par Bordet, ces hémolysines vont, presque au fur et à mesure de leur production, être absorbées par leur antigène spécifique ; elles vont se fixer, *jusqu'à saturation*, sur les hématies circulantes. A la faveur de cette sensibilisation hémolytique, le complément du plasma sera,

lui aussi, absorbé. L'observation *in vitro* des caractères du sang fournira, dès lors, les résultats suivants : 1° *en ce qui concerne le sérum,* absence de propriétés hémolytiques, puisque le propre des hémolysines, comme de tous les anticorps, est de se fixer immédiatement sur l'anticorps correspondant ; diminution et même absence possible du pouvoir complémentaire, puisque le propre du complément est de se fixer sur le produit antigéne-anticorps ; 2° *en ce qui concerne les hématies:* dissolution compléte, hémoglobinémie, si la dose d'hémoglysine et de complément est suffisante ; fragilité globulaire, avec dissolution dans les sérums pourvus de complément, si la quantité du complément fixé sur les hématies est insuffisante.

Or, la double série des caractères précédents se retrouve précisément dans le sang des ictériques hémolytiques. Leurs hématies, fragiles à l'égard des solutions salines hypotoniques, comme le sont des hématies sensibilisées et impressionnées par une dose faible de complément, se dissolvent, en outre, dans les sérums riches en complément, absolument encore comme des hématies sensibilisées. En second lieu, leur sérum n'exerce *in vitro* aucune action hémolytique, les hémolysines étant fixées ou absorbées par les hématies. Bien plus, tout se passe comme si ces sérums étaient presque constamment démunis de leur complément, la quantité qu'ils en renferment à un moment donné étant aussitôt absorbée par les globules sensibilisés de la circulation. En effet, non seulement les hématies des ictériques hémolytiques, qui pourtant se dissolvent dans les sérums étrangers, restent intactes dans le sérum du porteur, mais elles restent également intactes, le plus souvent, dans le sérum des autres ictériques hémolytiques. Il serait donc très important d'effectuer à l'avenir des recherches ayant pour but le dosage exact du complément dans les sérums de ces malades. Les constatations que nous venons de rapporter nous engagent à penser qu'aux périodes actives de la maladie ce principe est absorbé presque entiérement par les hématies en voie d'hémolyse (d'où leur fragilité anormale) et, par conséquent, disparaît, en proportion, du sérum sanguin.

Il n'y a donc pas, à notre avis, de différence essentielle à établir entre les ictéres hémolytiques avec fragilité globulaire, que nous étudions ici, et les ictéres hémolytiques isolés récemment par M. Chauffard sous le nom d'*ictères hémolysiniques.* Dans ces derniers, le sérum sanguin, loin d'être inactif *in vitro,* jouit au contraire de propriétés hémolysantes à l'égard des hématies du porteur. L'existence d'une autolysine *libre* dans le sérum est le fait fondamental qui différencierait ces ictères de ceux qui ont été précédemment décrits par M. Chauffard et par nous-mêmes. Or, une pareille constatation est tout à fait exceptionnelle, pour la raison que le propre d'une autolysine est précisément de se fixer presque immédiatement sur les hématies circulantes, et que sa constatation à l'état « de liberté » est rendue, par cela même, extrêmement

difficile. L'observation des liquides d'hémorragie méningée en voie d'hémolyse est, à cet égard, des plus suggestives. Dans ces liquides, où les hématies se détruisent par un processus hémolysinique absolument comparable à celui que nous avons invoqué dans l'ictère avec fragilité globulaire, il est, de même, absolument exceptionnel de pouvoir déceler la présence des autolysines dans le liquide céphalo-rachidien. Dans ces épanchements, de même, d'ailleurs, que dans l'hémothorax traumatique, on constate d'habitude, comme l'ont les premiers montré MM. G. Guillain et J. Troisier, la fragilité anormale des hématies et leur dissolution fréquente dans les sérums riches en complément. Cependant, dans certains cas, le liquide, examiné dans les premières heures, s'est montré chargé en autolysines (Castaigne et A. Weill). De même qu'on ne saurait établir de différence de nature entre les hémorragies méningées à lysines fixées, de même nous ne saurions voir entre les ictères hémolytiques avec fragilité globulaire qu'une différence de stade ou d'intensité du même processus d'hémolyse. Les uns et les autres proviennent, très vraisemblablement, de l'altération des hématies circulantes par des lysines, tantôt, et c'est naturellement le cas le plus rare, décelables dans le sérum, tantôt, et c'est au contraire la règle, déjà adhérentes aux globules rouges qu'elles altèrent. Le grand groupe des ictères hémolytiques rentrerait ainsi dans le cadre des affections produites par les hémolysines.

Un certain nombre de faits, observés chez des sujets atteints d'ictère hémolytique, permettent d'établir à la fois la réalité du mécanisme de l'hémolyse invoqué précédemment, et l'origine de certaines de ces hémolysines. Chez notre malade, morte d'un ictère grave hémolytique causé par le *bacillus perfringens*, et chez laquelle l'hémolyse était poussée si loin qu'il y avait à la fois hémoglobinémie et hémoglobinurie, la destruction du sang était déterminée par des hémotoxines adhérentes aux corps bacillaires. *In vitro,* ces endotoxines étaient douées d'une activité hémolytique absolument exceptionnelle, et, en moins d'une heure, provoquaient la dissolution complète d'une très grande quantité de globules rouges ; *in vivo,* elles produisaient de même, chez les animaux inoculés, l'hémoglobinémie avec hémoglobinurie. C'est là un exemple remarquable d'ictère hémolytique par endo-hémolysines bactériennes.

Il est certain que cette étiologie doit revendiquer un grand nombre de cas d'ictères hémolytiques acquis. Depuis longtemps, la bactériologie a fait connaître la fréquence et l'intensité des hémolysines, adhérentes ou solubles, sécrétées par certains microbes, tels que les streptocoques et les germes anaérobies ; il est légitime de penser que ces hémolysines interviennent, en certaines occasions, dans la genèse d'*ictères hémolytiques infectieux.*

Dans d'autres circonstances, il faut admettre que les hémolysines productrices de la déglobulisation et de l'ictère sont sécrétées par des parasites d'une

organisation plus élevée, comme les *vers intestinaux*. La réalité des hémolysines produites par l'ankylostome ou le botriocéphale est aujourd'hui bien démontrée ; il nous paraît très probable qu'un certain nombre de cas d'anémie pernicieuse à forme ictérique causée par ces parasites sont en réalité des ictères hémolytiques par hémolysines. Récemment M. Darré a rapporté une observation qui a toute la rigueur d'un fait expérimental. Chez un missionnaire, infesté par l'ankylostome et qui présentait au complet le syndrome de l'ictère hémolytique acquis, on vit tous les symptômes rétrocéder après que l'ingestion de thymol eut provoqué l'expulsion des parasites intestinaux.

Evidente dans les cas d'ictères hémolytiques infectieux ou parasitaires que nous venons de mentionner, l'origine des hémolysines est plus difficile à préciser dans les *ictères d'apparence protopathique,* dans ceux, par exemple, qui répondent au type de l'ictère chronique splénomégalique de Hayem. Toutefois, l'observation d'une de nos malades, que nous suivons depuis plus de quatre ans, nous a permis de faire à ce point de vue certaines constatations intéressantes. Chez cette malade, l'affection, qui date de onze ans et reproduit le tableau de l'ictère chronique splénomégalique, est apparue à la suite d'une *rectite* consécutive à une opération d'hémorroïdes. Pendant les deux premières années du séjour de cette malade dans notre service, nous avons assisté à de nombreuses poussées fébriles d'hémolyse et d'ictère, qui, persque toujours, étaient consécutives à des *troubles intestinaux.* Sous l'influence du repos, du régime diététique et de la médication ferrugineuse, tous les symptômes morbides rétrocédèrent et, pendant un an environ, la malade, qui avait repris ses occupations, put se croire guérie. Or, à la suite d'une nouvelle poussée de rectite, survenue il y a un an et accompagnée cette fois d'un *rétrécissement filiforme du rectum,* le syndrome de l'ictère hémolytique a reparu brusquement. Fait plus significatif encore, ce syndrome s'atténua en quelques jours, jusqu'à disparaître de nouveau, lorsque la création d'un anus iliaque eut mis fin aux phénomènes d'obstruction intestinale chronique. Depuis cette époque, *c'est l'état de la bouche intestinale qui règle l'évolution de l'ictère, de l'anémie et de la splénomégalie* chez cette malade : d'un état général excellent, sans ictère, sans splénomégalie, tant que l'anus iliaque fonctionne régulièrement, notre malade fait une légère poussée hémolytique avec ictère et grosse rate, dès que le cours des matières s'arrête temporairement.

En dehors de toute constatation expérimentale, il semble que l'histoire clinique de cette malade force à admettre, à l'origine des troubles hématiques qu'elle présente, la résorption de toxiques hémolysantes d'origine intestinale. Le début de son affection, au cours d'une rectite sténosante, les paroxysmes provoqués par la toxi-infection intestinale, la disparition des symptômes coïncidant avec la suppression de l'obstruction, sont autant de faits qu'il est impos-

sible de négliger dans l'interprétation du mécanisme de cet ictère hémolytique. Ils tendent à démontrer que c'est dans la cavité intestinale que s'élaborent, chez cette malade, les hémolysines qui, lancées dans la circulation, provoquent l'anémie et l'ictère.

Il est bien évident, toutefois, que, dans un grand nombre de cas, l'origine du processus hémolytique demeure absolument problématique. Si les caractères du sang permettent encore d'incriminer l'intervention d'hémolysines, il est impossible d'en préciser et souvent même d'en soupçonner l'origine. Sans parler de l'ictère hémolytique congénital, dont aucune explication scientifique n'a pu être proposée jusqu'ici, il en est ainsi des ictères hémolytiques acquis consécutifs à de fortes déperditions sanguines (Widal, Abrami et Brulé, Widal et Joltrain, Roque, Chalier et Nové-Josserand) ou à ceux qui surviennent dans le décours de cirrhoses du foie (Chalier, Le Play, Robin et N. Fiessinger). Ce n'est sans doute que par une analyse patiente et méthodique de cas analogues que l'on parviendra à élucider le mécanisme intime de l'hémolyse dont ils s'accompagnent.

***

Traitement. — Le *traitement par le fer,* qui vise les altérations du sang, est le seul qui, jusqu'ici, nous ait fourni, au cours des ictères hémolytiques, des résultats qui méritent d'être retenus.

Avant d'être soumis à notre observation, la plupart des malades que nous avons suivis avaient été traités par les différentes médications en usage contre les ictères d'origine hépatique; ces traitements n'avaient influencé en rien ni leur ictère, ni leur anémie. Deux d'entre eux même, nous l'avons vu, avaient subi sans succès des opérations chirurgicales sur leurs voies biliaires, et c'est un point qui mérite de fixer l'attention. Il prouve toute l'importance qui s'attache au diagnostic de ces ictères hémolytiques.

Ce qui fait la gravité possible de la maladie, ce n'est pas l'ictère qui, par lui-même, n'engendre chez ces sujets aucun trouble de la santé, c'est l'anémie, dont les poussées sont, le plus souvent, impossibles à prévoir, et qui, par l'intensité qu'elle revêt parfois, rend difficile à ces malades l'existence normale. C'est donc cette anémie qu'il faut s'efforcer de combattre.

Le traitement classique, aujourd'hui, dans les anémies graves : association de l'opothérapie médullaire et de la médication arsénicale, bien que prolongé plusieurs mois chez une de nos malades, n'a déterminé aucun changement notable dans son état. M. Chauffard, de son côté, a tenté la même médication sur un de ses malades, sans plus de succès.

Au contraire, en nous adressant au médicament spécifique du globule rouge, *au fer,* nous avons obtenu, chez plusieurs ictériques hémolytiques, une amélioration très notable et des modifications importantes de la formule san-

guine. Chez l'une d'elles, le traitement ferrugineux, longtemps poursuivi, a même déterminé une disparition complète de tous les symptômes, cliniques et hématologiques, et cette guérison véritable d'un ictère qui datait de neuf ans s'est maintenue pendant dix-neuf mois. L'affection a, depuis, reparu sous forme des crises espacées et temporaires, à la suite d'une occlusion intestinale chronique, dont nous avons discuté, plus haut, la valeur étiologique.

Le traitement ferrugineux n'agit évidemment pas sur le processus hémolytique lui-même. Il agit en exagérant la réaction réparatrice et, chez plusieurs de nos malades, il a déterminé, en quelques semaines, une telle augmentation du nombre et de la richesse globulaire que leur sang pouvait être, dès ce moment, considéré, à ce point de vue, comme normal. Il fournit à l'organisme le moyen de lutter activement contre le processus de destruction sanguine, et c'est sans doute ainsi qu'il a permis à notre malade d'en triompher.

L'INFECTION HEMATOGENE

DES

ORGANES A SYSTEME CANALICULAIRE

I. — INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES

II. — INFECTION DESGENDANTE DU PANCRÉAS

III. — ORIGINE SANGUINE DE LA PNEUMONIE FRANCHE AIGUE

L'INFECTION HÉMATOGÈNE
DES ORGANES A SYSTÈME CANALICULAIRE

(FOIE — PANCRÉAS — POUMON)

L'infection canaliculaire, ascendante, a dominé jusqu'ici toute la pathologie des parenchymes glandulaires. Dans les voies biliaires, dans les *glandes salivaires,* dans le *pancréas,* dans le *poumon,* si comparable à une glande par sa disposition anatomique, c'est par les canaux que, pour la majorité des auteurs, l'infection pénètre et se propage de proche en proche. A l'origine de toutes les angiocholites, des pyélonéphrites chirurgicales et obstétricales, à l'origine des parotidites, des pancréatites, à l'origine des pneumonies, des broncho-pneumonies, de la gangrène, de la tuberculose pulmonaire, on a placé l'infection canaliculaire, la progression des germes pathogènes le long des canaux d'excrétion.

Depuis plusieurs années, nous nous sommes efforcé, avec Lemierre, de substituer à cette conception de l'infection ascendante, celle d'une infection descendante, atteignant les parenchymes par la voie sanguine.

Dans une série de recherches cliniques et expérimentales, dont les premières remontent à 1907, nous pensons avoir établi la réalité de cette pathogénie, en ce qui concerne :

1° Les infections des voies biliaires ;

2° Les infections du pancréas ;

3° La pneumonie franche aiguë.

I. — L'INFECTION DESCENDANTE DES VOIES BILIAIRES

Cholécystites et péricholécystites hématogènes expérimentales. En collaboration avec M. Lemierre. Bull. *Société de Biologie,* 27 juillet 1907.

Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires. En collaboration avec M. Lemierre. *Presse médicale,* 30 octobre 1907.

Ictère grave infectieux. En collaboration avec M. WIDAL. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 novembre 1908.

L'infection éberthienne des voies biliaires. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Archives des Maladies de l'appareil digestif*, janvier 1908, p. 1.

L'ictère pneumococcique. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Presse médicale*, 2 février 1910.

Ictère streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale. En collaboration avec MM. RICHET fils et R. MONOD. *Société médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1910.

Ictère grave dû au bacillus perfringens. En collaboration avec MM. WIDAL, LEMIERRE et KINDBERG. *Société médicale des Hôpitaux*, 10 novembre 1911.

Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. Thèse de Paris, 1910.

Jusqu'en ces derniers temps, les infections biliaires ont été considérées comme relevant soit de l'invasion ascendante des canaux extra-hépatiques par des germes intestinaux (*théorie de l'infection ascendante*), soit de l'exaltation de virulence des microbes normalement contenus dans les voies biliaires (*théorie de l'infection autogène*).

Nous nous sommes efforcé, tout d'abord, de montrer, avec Lemierre, que ni l'une ni l'autre de ces explications ne saurait s'appliquer à la majorité des anglocholécystites.

L'hypothèse d'une INFECTION ASCENDANTE D'ORIGINE INTESTINALE, la première en date et la plus généralement admise, repose sur des arguments contestables.

En premier lieu, *les recherches bactériologiques* qui ont servi à l'établir, en montrant que les germes responsables des angiocholites sont des microbes intestinaux, ne sont pas à l'abri de la critique.

Les unes, qui ont contribué à incriminer surtout le colibacille, ont été effectuées presque toujours à l'autopsie, c'est-à-dire en pleine phase d'envahissement cadavérique colibacillaire. Elles sont, par conséquent, dénuées de valeur.

Les autres, qui ont permis de déceler l'intervention fréquente du bacille d'Eberth, ont été faussement interprétées en faveur d'une infection ascendante, car le bacille d'Eberth n'est pas un bacille intestinal, pas plus que la fièvre typhoïde, n'est une « dothiénentérie ».

En second lieu, l'*expérimentation* n'a encore fourni aucun fait précis à l'actif de l'infection ascendante.

On a pu, à la suite de la ligature simple du canal cholédoque, ou après l'inoculation de cultures virulentes dans les voies biliaires, voir se développer des angiocholites de types divers ; mais pareilles expériences n'apportent aucun éclaircissement à la pathogénie des infections biliaires spontanées et nul, jusqu'ici, n'a pu reproduire une ascension spontanée de germes intestinaux dans les canaux extra-hépatiques.

En soumettant les animaux à une infection intestinale massive et continue, par ingestion répétée de cultures virulentes à doses énormes, on ne parvient pas à réaliser l'infection biliaire ascendante.

Il existe enfin un argument de fait qui doit suffire à faire écarter, dans la majorité des cas, la pathogénie précédente. Lorsqu'au cours d'une maladie microbienne, on voit survenir une détermination biliaire, celle-ci est due à l'agent même de la maladie. Il en est ainsi pour les angiocholites de la fièvre typhoïde, des infections paratyphiques, de la pneumonie, du choléra, de la tuberculose, de la syphilis, des infections à streptocoque, à staphylocoque, etc. Cette constatation est inexplicable si l'on admet l'origine intestinale de ces angiocholites.

La théorie de l'origine autogène des infections biliaires repose sur ce fait que les voies extra-hépatiques seraient normalement contaminées, sur toute leur hauteur, par une flore microbienne aéro et anaérobie. L'angiocholite serait ainsi créée de toutes pièces par la mise en état de virulence de cette flore.

L'analyse bactériologique, l'expérimentation et la clinique s'accordent à montrer que le microbisme biliaire physiologique est limité à l'extrémité tout inférieure du canal cholédoque et que, pour qu'il y ait infection autogène, il faut un obstacle à l'écoulement de la bile au-dessous de cette zone contaminée.

L'étude des angiocholites humaines et expérimentales établit qu'en dehors des infections consécutives à l'obstruction basse de la voie principale, les germes responsables des angiocholites sont ceux de la maladie au cours de laquelle ces affections sont survenues.

Cette théorie doit donc être réservée aux angiocholites consécutives à l'obstruction, temporaire ou permanente, des voies biliaires inférieures.



Depuis quelques années, nous avons cherché, avec Lemierre, à édifier une conception toute différente du mécanisme des infections biliaires. Nous consi-

dérons ces infections comme le résultat de l'élimination, par les voies biliaires, de microbes en circulation dans le sang.

L'application à la clinique des méthodes de laboratoire a modifié, du tout au tout, les conceptions que l'on était en droit de se faire, touchant la nature des maladies microbiennes. La pratique systématique de l'hémoculture au cours des infections a révélé avec quelle fréquence les microbes pathogènes envahissent la circulation générale. Elle a fait, en même temps, connaitre combien sont nombreuses les modalités par lesquelles peuvent se traduire les bactériémies.

Cette notion nouvelle de la fréquence des bactériémies devait retentir sur la pathogénie de toutes les infections d'organes et, en particulier, sur celles des parenchymes glandulaires. Il était naturel de se demander si les lésions de ces organes, et en particulier du foie, si fréquemment observées au cours des bactériémies, n'étaient pas en rapport avec une infection directe, d'origine sanguine.

Contrôlée par des recherches expérimentales qui semblent à l'abri de toute critique, cette pathogénie se trouve vérifiée aussi par une série de constatations bactériologiques et anatomiques effectuées au cours des infections biliaires les plus diverses.

Nos recherches ont porté sur de nombreuses espèces microbiennes : ***bacille d'Eberth, bacilles paratyphiques*** A et B ; ***pneumobacille*** de Friedlander, ***staphylocoque doré, pneumocoque, streptocoque, bactéridie charbonneuse,*** et sur des organismes plus élevés : parasite du ***muguet, sporotrichum Beurmanni, aspergillus niger.***

Pour réaliser, chez les animaux en expérience (lapins), les diverses formes de l'angiocholite hématogène, nous nous sommes efforcés de nous rapprocher, le plus possible, des conditions dans lesquelles cette infection peut se produire chez l'homme.

A cet effet, nous avons pris soin de *n'exercer sur les voies biliaires aucun traumatisme préalable :* ligatures, résections, compressions. Nous avons simplement créé une septicémie, en injectant, dans une veine périphérique, une certaine quantité de culture virulente. En variant les doses de la culture et en sacrifiant les animaux à des périodes plus ou moins espacées, nous avons pu juger des rapports qui existent entre l'intensité et la durée de la septicémie, d'une part, la fréquence, le degré et l'évolution de l'infection biliaire, d'autre part.

Pour étudier, en toute sécurité, les lésions ainsi déterminées, nous avons adopté la technique suivante :

Les animaux infectés étaient sacrifiés par saignée artérielle, à l'aide d'une canule introduite *aseptiquement* dans la carotide. Le sang recueilli en totalité,

dans un ballon contenant 500 centimètres cubes d'eau peptonée, a été mis aussitôt en culture : nous étions ainsi renseignés sur l'existence ou la non-existence de la bactériémie au moment où était effectué l'examen des voies biliaires.

Immédiatement après la mort, l'*autopsie de l'animal* a été pratiquée avec toute l'asepsie possible. L'état des voies biliaires fut soigneusement observé. Dans chaque cas, nous avons noté l'aspect extérieur du foie, de la vésicule biliaire et du cholédoque. La surface de la vésicule est brûlée au fer rouge et la bile recueillie en totalité, dans une pipette à boule stérilisée. Une goutte de bile est examinée aussitôt, au microscope, afin de renseigner sur sa richesse en bactéries ; tout le reste est réparti sur des tubes de gélose.

En inoculant par voie intraveineuse les germes les plus variés, on détermine, chez les animaux, trois ordres de phénomènes, du côté des voies biliaires :

1° L'élimination par la bile des microbes inoculés ;

2° Des lésions hépato-biliaires, en rapport avec cette élimination ;

3° La contamination de la cavité intestinale par la bile infectée par ces bactéries.

1° *L'élimination par la bile* est, dans ces conditions, un fait extrêmement fréquent.

Lorsque l'infection sanguine est à la fois minime et transitoire, les microbes ne se retrouvent pas, il est vrai, le plus souvent dans les voies biliaires ; peut-être sont-ils alors détruits dans les organes, notamment dans le foie, dont on connaît bien aujourd'hui le rôle bactériopexique.

Mais, dès que l'infection sanguine est suffisamment intense pour réaliser une véritable septicémie, on retrouve alors presque constamment le microbe inoculé, dans la bile vésiculaire, où il se multiplie en quantité considérable. Nous l'avons constaté ainsi 56 fois chez 68 lapins atteints de septicémie *éberthienne ;* 8 fois sur 9, avec les *bacilles paratyphiques ;* 6 fois sur 6, avec le *staphylocoque doré ;* 16 fois sur 16, avec le *pneumobacille de Friedlander ;* 2 fois sur 2, avec la *bactéridie charbonneuse ;* nous avons fait les mêmes constatations 3 fois sur 5 lapins inoculés avec l'*Oidium albicans;* 2 fois sur 5 chiens inoculés avec le *Sporotrichum Beurmanni ;* 3 fois sur 6 lapins infectés avec l'*Aspergillus niger*. Il est intéressant de rappeler que des résultats analogues ont été observés par MM. Rist et Richardson, pour les microbes anaérobies, et par MM. Calmette et Guérin pour le bacille tuberculeux. Par contre, ce passage des bactéries dans la bile s'observe beaucoup plus rarement pour certaines autres espèces : *pneumocoque* (2 fois seulement sur 7 lapins), *streptocoque* (3 fois sur 9), *entérocoque* (1 fois sur 4).

Cette élimination des microbes par la bile se fait, le plus souvent, suivant

un mode assez fixe : très précoce (puisque nous l'avons observée parfois trois heures après l'inoculation intraveineuse de bacille typhique, et que Futterer l'avait constatée, pour le bacille pyocyanique, une demi-heure déjà après l'inoculation intra-cardiaque), elle se prolonge pendant tout le temps que dura la septicémie.

Lorsque celle-ci résulte d'une inoculation unique, les microbes disparaissent habituellement du sang au bout de 4 à 5 jours, quand l'animal survit. A partir de cette date, ils tendent à disparaître également de la bile, où on ne les retrouve plus qu'assez rarement après la fin de la bactériémie. Cependant, leur persistance dans la vésicule biliaire peut s'observer bien longtemps après la guérison de l'infection sanguine : nous l'avons plusieurs fois constatée avec le bacille d'Eberth, treize et quinze jours après l'inoculation intraveineuse ; Förster et Kayser six semaines après, Cushing trois mois, Blachstein cent neuf jours, Dörr, cent vingt jours, Welch cent vingt-huit jours après l'injection virulente.

Cette longue persistance des microbes dans la vésicule biliaire s'obtient encore plus facilement lorsqu'au lieu d'inoculer une seule dose de bactérie aux animaux, on les soumet à des injections intraveineuses successives après les avoir immunisés (Lemierre et Abrami). Dans ces conditions, nous avons, très fréquemment, constaté dans la bile la présence des microbes inoculés, longtemps après la disparition de la septicémie.

2° L'élimination par la bile des microbes de la circulation générale s'accompagne presque fatalement d'*altérations portant sur les voies d'excrétion intra-hépatiques et sur le foie lui-même.*

En variant les doses de culture inoculée, et en sacrifiant les animaux à des intervalles plus ou moins éloignés, on peut observer *tous les degrés de l'infection biliaire, aiguë ou chronique.* La nature du microbe inoculé semble, d'autre part, exercer une influence réelle sur la variété des lésions.

C'est ainsi qu'on réalise, par la voie hématogène, soit une *cholécystite légère,* catarrhale (bacille d'Eberth, bactéridie charbonneuse, pneumocoque), soit une *cholécystite aiguë purulente,* accompagnée ou non d'*ulcérations* (bacilles typhiques et paratyphiques), d'*hémorragies intra-vésiculaires* (staphylocoque doré), de *péricholecystite* fibrineuse (pneumobacille de Friedländer) ; soit enfin une *cholécystite subaiguë mycosique* (oïdium, sporotrichum Beurmanni).

En déterminant chez l'animal une infection sanguine prolongée, nous avons même pu, avec Lemierre, réaliser des formes chroniques de cholécystite : la *cholécystite atrophiante,* avec sclérose rétractile des parois, et la *cholécystite hydropique,* avec distension énorme de la vésicule. Enfin, plusieurs

auteurs ont pu observer la formation d'une véritable ***lithiase biliaire hématogène expérimentale***. (Cushing, avec le bacille typhique ; Demanche, avec un bacille paratyphique).

Dans le foie, les lésions qui accompagnent l'élimination des microbes sont également très variables. Dans leurs formes les plus légères, elles consistent en hépatite surtout périportale, avec angiocholite, lésions peu profondes et susceptibles de disparaître en quelques jours.

Plus accentuées, elles revêtent l'aspect du foie infectieux typique, avec angio et périangiocholite, nodules lymphoïdes disséminés et altérations cellulaires pouvant aller jusqu'à la nécrose.

Enfin, il nous a même été possible de reproduire expérimentalement certaines altérations chroniques bien spécialisées du foie. En soumettant des lapins à des injections longtemps répétées de bacilles typhiques, nous avons pu suivre chez eux le développement progressif d'une hépatite chronique qui aboutit à la création d'une véritable ***cirrhose biliaire***.

3° L'infection descendante de la bile engendre, chez les animaux en expérience, une dernière complication, ***elle contamine la cavité intestinale***. Les recherches entreprises sur ce point particulier par Förster et Kayser, par Dörr, par Lemierre et nous-même, sont absolument concordantes. D'une part, chez les animaux atteints de cholécystites hématogènes, l'intestin renferme fréquemment le microbe qui a été inoculé dans le sang ; d'autre part, cette contamination intestinale fait presque complétement défaut si, préalablement à l'injection intraveineuse, on pratique la ligature du cholédoque.

Nous avons pu, dans une expérience, réaliser un véritable « porteur chronique de bacilles ». Chez un lapin, atteint d'hépatite et de cholécystite chronique éberthienne, le contenu de l'intestin grêle renfermait du bacille typhique dix-sept jours encore après la dernière inoculation intraveineuse.

Tels sont les résultats principaux obtenus jusqu'ici dans l'étude expérimentale des infections biliaires descendantes. Comme on le voit, ils mettent hors de doute le rôle que peut jouer l'infection sanguine dans la genèse des angiocholécystites.

Alors qu'il a été impossible de réaliser expérimentalement l'infection ascendante des canaux biliaires, leur infection descendante s'obtient, au contraire, avec la plus grande facilité, et sans pour cela qu'il soit nécessaire d'exercer la moindre action sur les voies d'excrétion de la bile. On peut dire qu'au cours des septicémies expérimentales de quelque intensité, l'élimination des microbes par le foie constitue un phénomène à peu près constant, et que cette élimination, plus ou moins durable, peut s'accompagner de toute la gamme des lésions hépatiques et biliaires aiguës et chroniques.

⁂

A la lueur de ces acquisitions récentes sur la pathogénie des infections biliaires expérimentales, bien des faits de pathologie humaine ont reçu déjà une explication rationnelle. Il n'est pas téméraire d'avancer que plus on étudie les infections biliaires, plus on voit se vérifier l'importance de la théorie hématogène de leur production.

Ce sont surtout les manifestations hépato-biliaires dues au *bacille d'Eberth* qui ont été étudiées à ce point de vue. Nos connaissances, aujourd'hui si précises, sur la septicémie typhique, de même que la multiplicité des formes revêtues par les lésions biliaires à bacille d'Eberth étalent bien faites pour susciter ces recherches.

Il est actuellement bien démontré que toutes les lésions éberthiennes des voies biliaires sont d'origine descendante, relévent de l'élimination par la bile des microbes en circulation dans le sang. Aucune maladie ne se prête mieux à cette démonstration : les phénomènes qu'on y observe semblent calqués sur ceux que détermine l'expérimentation chez les animaux.

On sait que le fait fondamental et initial de la fièvre typhoïde, c'est la septicémie. Non seulement celle-ci s'observe dès le début de la maladie, avec une intensité souvent telle qu'il n'est pas rare de pouvoir déceler le bacille d'Eberth dans les quelques gouttes de sang prélevées pour le sérodiagnostic, mais elle existerait même dès la période d'incubation, alors qu'aucun symptôme ne la traduit encore (Conradi, Kayser, Minelli).

La septicémie éberthienne de l'homme atteint, d'autre part, une durée que l'on n'observe jamais chez les animaux de laboratoire : quinze jours, trois semaines et plus après le début des accidents fébriles, le bacille se retrouve encore dans le sang des typhiques. De sorte que la lésion intestinale, plus tardive dans son apparition que l'infection sanguine, et d'ailleurs inconstante, doit être regardée, au même titre que les autres lésions de la dothiénentérie, comme une *métastase de la septicémie éberthienne* (Sanarelli, Wathelet, Wright et Semple, Lemierre et Abrami).

Absolument comme chez les animaux atteints de septicémie éberthienne expérimentale, la fièvre typhoïde de l'homme s'accompagne, à peu près constamment, d'une élimination de bacilles spécifiques par la bile : au cours des interventions pratiquées sur la vésicule pendant la vie, de même qu'au moment de l'autopsie, on trouve le bacille d'Eberth aussi abondant dans la bile que dans un bouillon de culture (Cushing, Chiari, Förster et Kayser, Drigalski, Lemierre et Abrami).

Cette élimination par les voies biliaires ne va pas sans donner lieu à des lésions plus ou moins profondes de ces canaux. Le plus souvent, ce sont des altérations très légères, d'hépatite et d'angiocholécystite catarrhales, qui passent absolument inaperçues en clinique ; elles sont superposables aux lésions similaires que nous avons décrites chez le lapin.

Mais il peut y avoir production, comme chez l'animal, d'une infection plus profonde, créant des cholécystites suppurées que l'on voit survenir soit au cours de la fièvre typhoïde, soit pendant la convalescence ; des hépatites aiguës diffuses (SABOURIN), ou même de véritables abcès biliaires intrahépatiques à bacilles d'Eberth (FRANTZ EHRLICH, SISTO, LENGEMANN, VÉNÉMA et GRUNEBERG, CARLISLE et MARTIN).

Nous avons vu que, chez les animaux infectés avec le bacille d'Eberth, ce microbe peut se retrouver pendant des semaines et même des mois dans la vésicule atteinte de lésions chroniques. Il en est de même chez l'homme.

L'infection vésiculaire post-typhique peut rester latente pendant très longtemps, et se révéler brusquement par l'apparition d'une cholécystite suppurée dont l'examen bactériologique dénote la nature éberthienne.

Enfin, cette infection descendante éberthienne peut, dans des conditions de chronicité analogues, aboutir à la création d'autres lésions beaucoup plus spéciales, telles que la lithiase biliaire et les cirrhoses biliaires.

Il est enfin une dernière conséquence de l'infection descendante des voies biliaires par le bacille typhique. Nous avons montré comment, chez les animaux inoculés par voie sanguine, l'élimination des microbes par la bile pouvait produire la contamination secondaire de l'intestin. On doit se demander si, chez l'homme, les bacilles d'Eberth qu'on décèle dans les matières fécales n'ont pas été déversés dans l'intestin par la bile vésiculaire, où ils pullulent. Cette conception renverse complètement les termes classiques du problème, puisque d'infectées par l'intestin, les voies biliaires seraient, au contraire, la source de leur contamination. Nous avons développé, avec LEMIERRE, les arguments nombreux que l'on peut faire valoir en faveur de cette théorie, qui est également soutenue, en Allemagne, par FÖRSTER et KAYSER. Il nous suffit de les rappeler.

Il existe, tout d'abord, une disproportion manifeste, au cours de la typhoïde, entre la précocité de la bactériémie et l'apparition relativement tardive de l'infection intestinale.

D'après les recherches systématiques poursuivies, à ce sujet, par des observateurs tels que FÖNSTER et KAYSER, KUTSCHER, CONRADI, il est tout à fait exceptionnel de pouvoir déceler le bacille typhique dans les excreta, pendant la première semaine de la dothiénentérie ; ce n'est que pendant la seconde et surtout la troisième que son isolement dvient possible.

En second lieu, la répartition des bacilles dans l'intestin semble bien indiquer également leur origine biliaire : surtout abondants au voisinage de l'ampoule de Vater, ils deviennent de plus en plus rares à mesure qu'on s'éloigne des voies biliaires. Förster et Kayser, à l'autopsie de huit typhiques, dont sept présentaient une bile vésiculaire remplie de bacilles d'Eberth, pratiquent la numération des colonies obtenues avec le contenu des différents segments de l'intestin. Ils trouvent six fois le bacille typhique dans les premiers centimètres du jéjunum, cinq fois à la terminaison du grêle, deux fois dans le côlon descendant. Jurgens, Fornet arrivent dans leurs recherches aux mêmes conclusions : abondance des microbes dans les premières parties de l'intestin, rareté dans les dernières portions. Pratt, Peabody et Lang, dont les observations concordent également avec les précédentes, ont observé un cas où la bile vésiculaire renfermait le bacille typhique, alors que l'ensemencement des selles, pendant la vie, et celui du contenu intestinal, à l'autopsie, ne fournirent aucune colonie de ce germe.

Enfin, il est une dernière série de faits qui semble bien établir, elle aussi, l'origine biliaire de l'infection intestinale éberthienne : ces faits sont fournis par l'étude des « *porteurs de bacilles* » typhiques.

On sait aujourd'hui que le bacille d'Eberth peut persister fort longtemps dans l'intestin des typhiques, alors que les lésions intestinales sont guéries parfois depuis des années. On est donc conduit à se demander quelle est la source de cette contamination de l'intestin.

Un certain nombre d'observations très minutieuses, et dans lesquelles on a pu pratiquer l'examen opératoire ou nécropsique des voies biliaires chez des porteurs chroniques, ont montré constamment la présence du bacille d'Eberth dans la bile vésiculaire. Dans la plupart des cas, il existait une cholécystite chronique, et, très fréquemment, une lithiase éberthienne concomitante (Lévy et Kayser, Dörr, Simon, Baumann, Nieter et Liefman, Grimm, Kamm, Dehler, Launois).

Force est donc d'admettre que chez les malades qui, plus ou moins longtemps après la fièvre typhoïde, continuent à excréter du bacille par leurs selles, le lieu de pullulation du microbe est la vésicule biliaire, et que c'est l'infection de la bile qui entraîne celle de l'intestin.

En résumé, toutes les constatations précédentes tendent à établir que l'infection intestinale éberthienne est bien en réalité d'origine biliaire, et que, absolument comme chez les animaux atteints de septicémie expérimentale à bacille typhique, c'est par une contamination à trois degrés que se produit cette infection intestinale : il y a d'abord bactériémie, puis élimination des microbes par les voies biliaires, et enfin ensemencement du contenu digestif par la bile.

On voit jusqu'où nous a conduit la notion de l'infection descendante des voies biliaires dans la dothiénentérie. Non seulement il semble impossible d'admettre que son agent spécifique vient de l'intestin en remontant le cholédoque pour pulluler dans la vésicule biliaire, mais encore il est extrêmement probable que ce sont les microbes éliminés par le foie qui viennent contaminer l'intestin.

Les infections biliaires dues au bacille typhique ne sont pas les seules dont l'origine descendante hématogène soit aujourd'hui démontrée avec certitude. Une étude analogue nous a conduit à accepter la même pathogénie pour les angiocholécystites à bacilles paratyphiques ; et pour la plupart des cas d'infections hépato-biliaires, indépendants de l'obstruction basse primitive du cholédoque. Nous exposerons la plupart de ces faits à propos des ictères infectieux.

II. — L'INFECTION DESCENDANTE DU PANCRÉAS

Les pancréatites hématogènes. Recherches cliniques et expérimentales. En collaboration avec MM. Richet fils et Saint-Girons. Congrès de Médecine, Paris, 1910.

Recherches sur la pathogénie des pancréatites infectieuses. Voie ascendante et voie descendante. En collaboration avec MM. Richet fils et Saint-Girons. Bull. *Société de Biologie,* 22 octobre 1910.

Pancréatites hématogènes. Elimination des microbes par les canaux pancréatiques. En collaboration avec MM. Richet fils et Saint-Girons. Bull. *Société de Biologie,* novembre 1910.

Dans une série de recherches effectuées en collaboration avec MM. Richet fils et Saint-Girons, nous nous sommes attachés à montrer que l'infection ascendante, admise jusqu'ici pour expliquer la plupart des pancréatites infectieuses, ne saurait être considérée que comme un processus d'exception.

La grande majorité des pancréatites infectieuses, — à part celles qui succèdent à une obstruction basse du canal de Wirsung et relèvent de l'infection autogène, — résultent à notre avis d'une contamination de la glande par voie sanguine, descendante.

Déjà le fait est acquis pour deux infections chroniques, rapportées jusqu'ici par la plupart des auteurs à la voie lymphatique : la pancréatite tuberculeuse (Salomon et Halbron) et la pancréatite syphilitique (Faroy). Il en est

également de même pour la pancréatite typhique (Chauffard et Ravaut), la pancréatite ourlienne, la pancréatite des gastro-entérites infantiles (Salomon et Halbron).

Les recherches cliniques et expérimentales que nous avons entreprises permettent d'étendre cette notion à la plupart des infections du pancréas.

Tout d'abord, en pratiquant systématiquement l'examen de cette glande chez des sujets atteints de maladies diverses, nous avons pu réunir plusieurs observations d'infection pancréatique nettement hématogène. C'est ainsi que chez une femme atteinte de broncho-pneumonie à pneumobacille de Friedlander, observée avec M. Widal, et chez qui l'hémoculture avait été à trois reprises positives, nous avons trouvé, à l'autopsie, un *abcès de la tête du pancréas avec canaliculite intense et présence de pus glaireux dans le canal de Wirsung*. Dans ces lésions, le pneumobacille fourmillait, en culture pure. Chez une malade, morte d'ictère grave infectieux consécutif à une métrite puerpérale, et dû au bacillus perfringens, ce germe existait en très grande abondance dans les vaisseaux pancréatiques ; on le retrouvait aussi dans les acini, les îlots de Langerhans et jusque dans les canalicules excréteurs. Chez un pneumonique et chez un brightique qui mourut trois jours après la gérison d'un érysipèle, nous avons retrouvé également le pneumocoque et le streptocoque dans la glande pancréatique. Enfin, chez deux typhiques, la culture de fragments de pancréas sur gélose de Drigalsky nous a fourni des colonies confluentes de bacilles d'Eberth.

D'autre part, rien n'est plus facile que de reproduire expérimentalement ces pancréatites hématogènes. Dans la plupart des cas, *elles ne diffèrent en rien par leurs lésions des pancréatites dites ascendantes*. En créant simplement chez les animaux une infection sanguine, *éphémère ou durable*, et en les sacrifiant à des époques plus ou moins éloignées de l'inoculation intraveineuse, nous avons observé très fréquemment la localisation, dans le tissu pancréatique, des germes inoculés et l'existence de lésions glandulaires, acineuses, langerhansiennes et canaliculaires.

Dans ces expériences, *aucun traumatisme, aucune action n'étaient exercés sur le pancréas; les conditions étaient exactement superposables à celles de la pathologie humaine.*

Nous avons noté cette infection pancréatique descendante : chez 3 cobayes sur 3 inoculés avec la bactéridie charbonneuse; chez 1 souris sur 1 inoculée avec le pneumocoque; chez 1 souris sur 1 et chez 2 chiens sur 2 infectés par le le pneumobacille de Friedlander; chez 1 lapin sur 1 inoculé avec un staphylocoque doré; chez 1 chien sur 1 et chez 1 lapin sur 4 infectés par le bacille d'Eberth; nous l'avons obtenu de même 2 fois sur 3 avec le bacille pyocyanique et 1 fois sur 2 avec le bacille dysentérique.

Dans plusieurs de ces cas, l'infection sanguine avait disparu au moment où l'animal fut sacrifié.

La fréquence des lésions canaliculaires observées au cours de ces pancréatites descendantes s'explique par ce fait qu'il y a non seulement fixation des microbes sur le pancréas, mais, de même que pour le foie, *élimination par les canaux excréteurs.*

Nous avons pu prendre cette élimination sur le fait en recueillant, à l'aide d'une canule introduite aseptiquement dans le Wirsung, le suc pancréatique d'animaux (chiens) soumis à l'inoculation intraveineuse de certains microbes. Le suc était immédiatement cultivé.

Dans ces conditions, nous avons pu retrouver le bacille d'Eberth 2 fois sur 3, le bacille subtilis 4 fois sur 4. Cette élimination comme sur le foie ou le rein, est très précoce. Dans un cas, elle apparut, moins d'une heure après l'inoculation intraveineuse. Par contre, nous n'avons pu l'observer avec d'autres bactéries : staphylocoque doré (1 cas), pneumobacille (2 cas), bacille de Koch (2 cas). La différence des résultats peut s'expliquer, croyons-nous, par le mode d'action, différent suivant les germes, du suc pancréatique.

Cette élimination des microbes par les canaux pancréatiques ne paraît pas être sous la dépendance de lésions glandulaires : nous l'avons observée aussi nettement avec des particules inertes injectées dans la circulation générale ou locale (encre de Chine). Il semble qu'il s'agisse là d'une propriété commune à tous les organes glandulaires.

Les résultats précédents établissent la réalité et l'importance de l'infection descendante du pancréas. Ils montrent en outre que la systématisation canaliculaire des lésions n'est pas plus pour le pancréas que pour les autres glandes sous la dépendance de l'infection ascendante.

III. — ORIGINE SANGUINE DE LA PNEUMONIE FRANCHE AIGUE

Pneumococcémies avec localisation pulmonaire tardive. Origine sanguine de la pneumonie franche aiguë. En collaboration avec MM. LEMIERRE et JOLTRAIN. *Gazette des Hôpitaux,* 29 septembre 1908, n° 111.

L'étude de deux malades atteintes de pneumonie, consécutive à une bactériémie à pneumocoques, nous a conduits, avec Lemierre et Joltrain, à une revision de la pathogénie classique de cette maladie. Nous nous sommes efforcés de mettre en lumière le rôle qui revient à l'infection par voie sanguine dans la détermination de la pneumonie franche aiguë.

L'histoire de la première malade peut se résumer de la façon suivante : pendant une première période elle a présenté des symptômes de scepticémie, rappelant à s'y méprendre une fièvre typhoïde, mais dont l'exament bactériologique a montré la nature exacte en révélant dans le sang la présence du pneumocoque. Ce n'est qu'au bout de dix jours de cette infection générale sans localisation que se sont montrés les symptômes pulmonaires : ceux-ci ont évolué sous l'aspect habituel et dans les délais classiques de la pneumonie franche aiguë. La veille de la défervescence une seconde localisation métastatique du pneumocoque s'est traduite sous l'aspect d'une myélite légère et dont la guérison est survenue en peu de jours.

Dans la deuxième observation, c'est encore par des phénomènes généraux, rappelant la fièvre typhoïde et s'accompagnant de diarrhée, que la maladie s'est traduite tout d'abord. Cette première période a duré environ dix jours ; le cinquième jour l'ensemencement du sang a donné du pneumocoque ; au bout de ce laps de temps seulement, des signes de pneumonie se sont montrés à la base droite, et la défervescence n'est survenue que huit jours plus tard.

La succession des phénomènes qui se sont déroulés chez nos malades nous semble difficilement explicable si l'on accepte la pathologie classique de la pneumonie : on sait que la théorie généralement admise veut que le pneumocoque descende de la bouche et du pharynx, le long de l'arbre bronchique, et pénètre jusqu'à l'alvéole pulmonaire dont il détermine l'inflammation. L'invasion brutale des symptômes thoraciques semble bien faite pour corroborer cette opinion. Pourtant, ce mode de début n'est pas un fait constant; parfois les signes pulmonaires sont précédés pendant plusieurs jours d'un état infectieux sans détermination précise ; assez souvent, comme chez nos malades, cet état s'accompagne de phénomènes gastro-intestinaux ; enfin on a pu voir des manifestations, d'ordre incontestablement scepticémiquo et, considérés habituellement comme des complications de la pneumonie, en devancer de plusieurs jours l'apparition : témoin le cas rapporté par M. Boulloche, où des arthropathies et des myosites à pneumocoques se montrèrent cinq jours avant le foyer de pneumonie. Chez nos deux malades, l'hémoculture a montré l'existence d'une septicémie pneumococcique, bien avant l'existence d'un foyer de pneumonie lobaire. Il nous paraît rationnel de considérer la détermination pulmonaire comme une conséquence de la septicémie préalable.

Mais il est difficile, croyons-nous, de regarder ces observations comme des faits particuliers et d'admettre pour des pneumonies à symptomatologie classique une pathogénie différente. Aucune constatation précise n'a jamais démontré chez l'homme la pénétration du pneumocoque par voie aérienne. Au contraire, l'infection du poumon par voie circulatoire peut rendre compte de toutes les particularités anatomo-pathologiques et cliniques de cette maladie.

Les lésions de la pneumonie franche aiguë respectent même les fines bronchioles et ne frappent que l'alvéole pulmonaire dont les parois sont constituées, en réalité, par les capillaires de l'hématose recouverts d'une simple lame protoplasmique. Il serait étrange que le pneumocoque amené par voie aérienne au point le plus distant des grosses bronches eût parcouru tout l'arbre respiratoire sans laisser aucune trace de son passage. Seul, un germe apporté par le sang peut déterminer des lésions aussi purement alvéolaires.

L'existence du pneumocoque dans le sang au cours de cette affection n'est, d'ailleurs, pas un fait rare. Quelques auteurs italiens et allemands l'auraient même constaté d'une façon constante. MM. Widal et Gadaud ne l'ont trouvé, avec l'un de nous, que dans un cas sur quatre, d'accord en cela avec la majorité des bactériologistes. Cette proportion est encore relativement élevée et peut-être le serait-elle davantage si l'on ensemençait le sang dès les premières heures de la maladie : Memmi, dans des recherches plus récentes portant sur 80 cas de pneumonie, avec 25 0/0 de résultats positifs, a vu que la septicémie est d'autant plus fréquente qu'on se rapproche davantage de la période de début. Rappelons aussi que, dans notre première observation, l'ensemencement du sang a donné du pneumocoque avant l'apparition des phénomènes pulmonaires, et est resté négatif au deuxième jour de la pneumonie.

Il semble donc que cette bactériémie ne doive pas être considérée comme ayant toujours son point de départ dans le poumon, mais bien comme la continuation anormalement prolongée de l'état septicémique ayant engendré la pneumonie.

Au reste, la nature réalise chez l'homme, expérimentalement pour ainsi dire, et de manière à lever tous les doutes, les différents aspects cliniques de la pneumococcémie et notamment la pneumonie lobaire. Nous faisons allusion ici à ce qu'on observe chez le fœtus. Il n'est pas rare que des femmes enceintes, atteintes de pneumonie, donnent le jour à des enfants porteurs de lésions pneumococciques telles qu'il ne peut s'agir d'une contamination après la naissance. Ici, le mode d'infection est évident, et le pneumocoque n'a pu arriver un fœtus que par la voie circulatoire. Les faits cliniques et les autopsies faites dans ces cas sont catégoriques. On constate la présence de pneumonies lobaires ou lobulaires arrivées à une telle période de leur évolution anatomique que leur début, pendant la vie intra-utérine, ne peut pas être contesté ; tantôt ces lésions pulmonaires sont la seule détermination de la septicémie pneumococcique, comme dans les cas de Bocbenski et Grœbel, et de Ménétrier et Touraine; plus souvent encore on constate en même temps des localisations péricardiques, péritonéales, méningées, etc., comme dans les cas de Netter, Lévy, Hecker, Thorner, Viti et Delestre. La septicémie pneumococcique du fœtus réalise donc, non seulement la pneumonie franche aiguë la plus classique, mais encore la

pneumonie infectante. L'affinité pour le tissu pulmonaire du diplocoque de Talamon-Fränkel, agent de bactériémie, apparaît ici d'une façon manifeste.

Les expérimentateurs ont cherché à reproduire, chez l'animal, les lésions de la pneumonie, en injectant des cultures de pneumocoque soit dans la trachée, soit directement dans le parenchyme pulmonaire. Ces procédés nous paraissent aussi éloignés que possible des conditions de la pathologie humaine; ils n'apportent aucun appoint à la théorie qui veut que la pneumonie soit d'origine aérienne. Au contraire, les résultats fournis par l'inoculation expérimentale du pneumocoque dans la circulation de certaines espèces, comme le rat, constituent un argument sérieux en faveur de la nature hématogène possible de la maladie. Le rat offre une assez grande résistance à l'infection pneumococcique, et l'on doit, pour provoquer chez lui une septicémie, lui injecter sous la peau de fortes doses de ce microbe. Dans ces conditions, on constate fréquemment, à l'autopsie, des foyers de pneumonie lobaire typiques, accompagnés de pleurésie séro-fibrineuse. Chez le rat, doué comme l'homme d'une immunité relative vis-à-vis du pneumocoque, ce microbe, lorsqu'il envahit la circulation, tend donc à se localiser au poumon avant tout autre organe. Il en est de même pour d'autres espèces, plus sensibles, auxquelles on a communiqué, préalablement à l'inoculation pathogène, une immunité relative à l'égard du pneumocoque. C'est ainsi que Wadsworth, après avoir immunisé partiellement le lapin contre le germe, a pu réaliser, par l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse de cultures virulentes, les lésions typiques de la pneumonie lobaire.

Il ressort de ce travail que la pneumonie franche aiguë n'est autre chose que la localisation habituelle de la maladie générale provoquée chez l'homme par le diplocoque de Talamon-Fränkel : la septicémie pneumococcique. C'est par la voie circulatoire que ce germe arrive à l'alvéole pulmonaire et non par voie respiratoire, comme le veut la théorie classique.

La phase de septicémie précédant la localisation pulmonaire est, en général, très courte et inappréciable en clinique. Cependant, dans certains cas exceptionnels, cette période septicémique préalable est plus prolongée; elle se traduit par des symptômes généraux rappelant ceux de la fièvre typhoïde et peut être diagnostiquée par l'hémoculture; la métastase pulmonaire ne se montre que quelques jours après.

La pathologie générale nous enseigne que la plupart des grandes infections de l'homme et des animaux sont des septicémies; la pneumonie, par sa fréquence, par ses allures épidémiques, par sa tendance à s'accompagner de métastases multiples mérite de rentrer dans ce groupe.

LES ICTERES INFECTIEUX

L'HÉPATITE ICTÉRIGÈNE

LES ICTÈRES INFECTIEUX

L'HÉPATITE ICTÉRIGÈNE

Les ictères infectieux d'origine septicémique. Thèse de Paris, 1910.

Ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques. En collaboration avec M. F. WIDAL. *Société médicale des Hôpitaux.* 13 novembre 1908.

L'ictère pneumococcique. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Presse médicale.* 2 février 1910.

Ictère streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale. Syndrome de l'ictère par rétention; absence d'angiocholite. Acholie pigmentaire vésiculaire. En collaboration avec MM. RICHET fils et MONOD. *Société médicale des Hôpitaux.* 4 mars 1910.

Ictère grave d'origine hémolytique dû au bacillus perfringens. En collaboration avec MM. F. WIDAL, LEMIERRE et KINDBERG. *Société médicale des Hôpitaux.* 10 novembre 1911.

Dissociation de la sécrétion biliaire au cours d'un ictère catarrhal. Symptômes de rétention isolée des sels biliaires. En collaboration avec M. LEMIERRE. *Société médicale des Hôpitaux.* 22 novembre 1912.

Un cas d'ictère au cours de la fièvre typhoïde. Dissociation de l'excrétion biliaire. Absence d'angiocholite. En collaboration avec M. GAUTHIER. *Société médicale des Hôpitaux.* 20 décembre 1912.

La pathogénie de tous les ictères infectieux a été comprise, jusqu'ici, de façon fort simple. Le mécanisme de l'infection ascendante, universellement adopté pour expliquer la production des lésions biliaires de toute nature, devait

être appliqué aussi à ces états, considérés comme expressions particulières, mais certaines, d'angiocholite.

Qu'il s'agisse, en effet, d'ictère primitif ou secondaire, bénin ou grave, c'est dans l'intestin que l'on a vu la source de l'infection biliaire; c'est par le procédé du catarrhe intestinal propagé au cholédoque que l'on a expliqué l'angiocholite, dont l'ictère n'est que la traduction. Ictère bénin, catarrhal, si les lésions, dans leur marche ascendante, restent limitées aux grosses voies d'excrétion, déterminant l'oblitération du cholédoque par le « bouchon muqueux » de Virchow, ou par la tuméfaction des parois; ictère grave, au contraire, si, atteignant le parenchyme hépatique, l'angiocholite y dissémine des lésions cellulaires profondes, de nécrose et d'atrophie.

Infection ascendante, d'une part, *angiocholite extra ou intra-hépatique,* d'autre part, voilà qui résume, jusqu'à ce jour, pour la plupart des auteurs, la pathogénie et la physiologie pathologique des ictères infectieux.

Il ne nous semble pas que cette conception s'accorde avec ce que l'on sait aujourd'hui du mécanisme des infections biliaires. Nous pensons avoir montré qu'il en est des ictères infectieux comme de toutes les autres formes de l'hépato-angiocholite, et que c'est dans le sang et non dans l'intestin qu'il faut chercher la source de leur production. Loin de les considérer comme des infections purement locales, limitées aux voies biliaires, nous croyons qu'il faut y voir des infections générales à détermination hépatique.

Nous nous sommes attaché à résoudre successivement deux questions qui, bien que solidaires l'une de l'autre, doivent être étudiées séparément :

1° Celle de la voie suivie par l'infection: question de pathogénie;

2° Celle du mécanisme par lequel l'infection engendre l'ictère: question de physiologie pathologique.

Sur chacune de ces deux questions, nos conclusions diffèrent de la conception classique. D'après celle-ci, c'est par la voie ascendante que les microbes envahissent les voies biliaires — et c'est de l'angiocholite que relève l'ictère. Selon nous, c'est la voie descendante que suit presque toujours l'infection; et ce sont des lésions parenchymateuses qui engendrent l'ictère.

En d'autres termes, à la conception de l'*ictère infectieux, — angiocholite ascendante,* — nous avons opposé celle de l'*ictère infectieux — hépatite descendante.*

La voie suivie par l'infection. L'infection descendante.

Nous avons montré, et par l'expérimentation et par l'observation humaine, que les microbes en circulation dans le sang ont une tendance à s'éliminer par le foie, et qu'ils peuvent, au cours de cette élimination, déterminer les lésions les plus diverses tant dans la glande hépatique que dans les grosses voies d'excrétion.

Les ictères infectieux ne représentent, à notre avis, que l'un des aspects cliniques de ces hépatho-angiocholites descendantes : ce sont, au sens pathogénique du terme, des *bactériémies avec ictère.*

Tantôt la bactériémie qui a engendré l'ictère est suffisamment intense et durable pour donner naissance à une véritable septicémie; l'ictère est alors précédé ou accompagné d'une phase typhoïde très nette, de symptômes généraux plus ou moins graves, mais toujours diffus, de fièvre élevée: c'est le cas pour les ictères infectieux typhoïdes et pour les ictères graves.

Tantôt, au contraire, la bactériémie originelle reste peu intense, de courte durée; alors elle passe, le plus souvent, inaperçue en clinique, et la localisation des microbes sur l'appareil hépato-biliaire semble primitive, comme dans l'ictère catarrhal infectieux. L'ictère, en pareil cas, est assimilable aux méningites aiguës, aux pneumonies, au rhumatisme blennorragique qui, bien que certainement d'origine sanguine, n'en semblent pas moins éclater soudainement, parce que la phase d'infection sanguine préalable demeure le plus souvent silencieuse.

Mais que l'ictère soit primitif ou secondaire, qu'il soit bénin ou grave, sa signification, à notre avis, est toujours la même: il traduit la localisation d'une bactériémie sur le foie. C'est l'intensité de la septicémie, c'est sa durée, c'est la nature des germes en cause, ce sont leurs localisations variables, aussi bien que la variété des lésions hépatiques, qui font l'allure clinique et commandent l'évolution de l'ictère. L'ictère bénin correspond à une bactériémie transitoire, le plus souvent, qui ne se localise que sur le foie et y engendre des lésions légères, rapidement réparables. L'ictère grave correspond à une septicémie intense, à microbes très virulents, altérant, en même temps que le foie, la plupart des viscères et spécialement le rein, et disséminant, dans ces organes, des lésions incurables, incompatibles avec la vie.

Telle est la conception que nous avons indiquée, dès nos premières recherches avec Lemierre, sur le mécanisme des infections biliaires. Les observations nombreuses que nous avons rapportées, avec la collaboration de M. Widal, de M. Lemierre, de MM. Richet fils et Monod, de M. Kindberg, de M. Gautier, et qui ont été contrôlées depuis par de nombreux auteurs, sont venues montrer le bien-fondé de cette interprétation, en ce qui concerne:

1° Les ictères infectieux graves;

2° Les ictères infectieux secondaires;

3° Les ictères infectieux bénins et catarrhaux.

Ictères infectieux graves. — Dans des observations déjà anciennes, certains auteurs avaient, du vivant même des malades, isolé des microbes de la circulation générale, au cours d'ictères graves infectieux.

Toutefois, ces constatations ne sont peut-être pas absolument probantes. Dans certaines de ces observations, la culture du sang a été effectuée à une période trop voisine de la mort, pour que l'infection générale ne puisse pas être une septicémie agonique; dans d'autres cas, la technique, forcément très défectueuse de l'hémoculture, laisse des doutes sur la présence réelle des bactéries incriminées, dans la circulation; d'autant que, trop souvent, ces bactéries sont des germes saprophytiques de la peau, comme le staphylocoque blanc.

Les premiers, avec notre maître WIDAL, nous avons rapporté l'histoire clinique, anatomique et bactériologique complète de deux cas d'ictère grave primitif, au cours duquel nous avons donné la démonstration de la nature hématogène des lésions; cette étude nous a permis, en outre, de faire plusieurs constatations importantes, touchant le mécanisme physiopathologique de l'ictère et de l'insuffisance rénale, constamment observée en pareil cas.

Toutes nos constatations ont été ultérieurement confirmées par MM. QUÉNU et JOLTRAIN, dans deux cas d'ictères graves primitifs.

Chez un homme de vingt ans, d'une santé jusqu'alors parfaite, nous avons vu se développer soudainement un état morbide complexe, reproduisant, de tout point, l'ictère grave primitif. Le symptôme dominant était un ictère survenu deux jours après le début de la maladie, ictère d'une intensité remarquable, accompagné de décoloration absolue des matières fécales, de prurit violent, de purpura, d'épistaxis, de cholurie très intense, avec présence de sels biliaires dans le sérum sanguin et les urines. On notait encore des phénomènes méningés consistant en raideur de la nuque, signe de Kernig, lymphocytose rachidienne abondante. Une parotidite bilatérale volumineuse non suppurée apparut vers la fin de la maladie.

On constatait, dans le liquide céphalo-rachidien, une réaction de Gmelin très légère. Cette réaction s'observe rarement dans le liquide céphalo-rachidien des ictériques; si on a pu la déceler dans ce cas, c'est sans doute parce que la bilirubine avait pu passer en abondance à travers les méninges dont la perméabilité était troublée.

Le chiffre des globules rouges était normal, leur résistance était très notablement augmentée et il n'y avait pas d'hématies granuleuses en excès.

A la jaunisse, aux hémorragies, aux phénomènes méningés s'était associé, dès le début, le syndrome de l'urémie, dont l'existence, comme l'ont montré les travaux classiques de M. Bouchard, est constante au cours des ictères graves terminés par la mort. Le malade était en état de stupeur et d'hypothermie, avec de la céphalée, de la sécheresse de la langue, des vomissements. L'oligurie était telle que l'on ne parvenait pas à recueillir, par la sonde, un

quart de litre en vingt-quatre heures. Le taux de l'urée dans le sang s'élevait au chiffre remarquablement élevé de 5 gr. 09 par litre et atteignait celui de 7 gr. 64 dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'y avait pas trace d'œdème. C'était bien là le syndrome de l'urémie sèche avec azotémie tel que nous l'avons décrit avec M. Javal.

L'association de ces syndromes, aussi bien que la gravité de l'état général, avait fait porter un pronostic fatal. La mort survint sept jours après le début des premiers symptômes et cinq jours après l'apparition de la jaunisse.

Les constatations bactériologiques faites pendant la vie et après la mort nous ont montré que cet ictère grave, primitif, relevait d'une septicémie banale.

Déjà, le début brusque de la maladie, l'absence de toute intoxication préalable, la présence de vésicules d'herpès labial, l'existence d'une réaction méningée intense, l'apparition d'une parotidite double, plaidaient en faveur de l'origine infectieuse de l'ictère. Mais l'étude bactériologique a seule permis d'en affirmer la réalité et de préciser la nature de l'infection en cause. Trois ensemencements massifs du sang pratiqués le cinquième, le sixième et le septième jour de la maladie ont décelé l'existence d'une septicémie due à l'association du staphylocoque doré et d'un bacille d'espèce indéterminée; le staphylocoque doré a été, de plus, isolé en culture pure du suc parotidien recueilli par ponction. Enfin, par la culture et l'examen direct de la bile vésiculaire, du foie, des reins et des différents autres viscères, nous avons retrouvé, à l'autopsie, le même microorganisme. La bile vésiculaire renfermait, en outre, un bacille identique à celui isolé par l'hémoculture pendant la vie.

Malgré l'existence de cette double septicémie, la température, pendant le temps que le malade est resté soumis à notre observation, n'a jamais dépassé 37°1, et s'est même abaissée à 35°6 le jour de la mort. On voit donc que l'apyrexie et même l'hypothermie constatées si fréquemment au cours des ictères graves ne dépendent pas de la nature du microbe infectant. Notre cas nous montre un microbe pyrétogène par excellence, le staphylocoque doré, donnant naissance à une affection complètement apyrétique et même hypothermique. On peut concevoir que l'action thermogène d'un microbe ne parvienne pas à balancer toujours l'action hypothermisante de l'insuffisance hépato-rénale.

Cette observation montre que le processus septicémique dans l'ictère grave peut toucher les cellules hépatiques, par voie sanguine, indépendamment de toute angiocholite ascendante.

Le processus par lequel les microbes ont été conduits au foie ne saurait, dans le cas actuel, recevoir d'autre interprétation. Non seulement l'existence de la septicémie a pu être révélée par l'hémoculture et par les résultats bacté-

riologiques de l'autopsie, mais l'examen très minutieux des voies biliaires n'a permis de constater aucune trace d'inflammation du cholédoque ; les voies biliaires extra-hépatiques étaient absolument libres et perméables, dépourvues de mucosités pouvant rappeler un « bouchon muqueux »; la culture de la bile vésiculaire et du foie a montré, d'autre part, la présence de micro-organismes identiques à ceux qui existaient dans le sang pendant la vie. En d'autres termes, il s'agissait bien, chez notre malade, d'un ictère infectieux d'origine septicémique, dû à l'élimination par le foie des germes en circulation.

***

Notre seconde observation, publiée avec MM. Widal, Lemierre et Kindberg, concernait une jeune femme qui, à la suite d'un avortement, présenta rapidement le tableau de l'ictère grave infectieux le plus typique. A l'ictère, dont l'intensité devint bientôt extrême, s'ajoutaient un état typho-dynamique avec température dépassant 41 degrés, des hémorragies intestinales et utérines, une anurie presque complète. La mort survint le cinquième jour, dans l'algidité.

Il s'agissait d'une septicémie anaérobie, relevant du B. perfringens. Ce germe, isolé du sang et du liquide céphalo-rachidien pendant la vie, fut retrouvé en quantité innombrable dans tous les viscères et, notamment, dans l'utérus, dont la muqueuse. point de départ de l'infection, n'était plus qu'un amas de bacilles.

On pouvait penser, en présence de cet ictère grave aussi typique, que les accidents résultaient, comme c'est la règle en pareil cas, de lésions hépatiques provoquées par la septicémie, qu'il s'agissait en un mot d'un ictère hépatogène par infection descendante. Or, loin d'être en rapport avec des altérations hépato-biliaires, le syndrome présenté par cette malade résultait, en effet, d'une hémolyse intra-vasculaire suraiguë; c'était un *ictère grave hémolytique*. Là est un des principaux intérêts de cette observation.

L'examen du sang, effectué à différentes reprises pendant la vie, est venu montrer que la jaunisse était associée chez cette malade à une *hémoglobinémie* très intense. La destruction sanguine avait abaissé de plus de moitié le chiffre des globules rouges (2.270.000) ; le plasma sanguin était rouge cerise; la résistance globulaire était à ce point diminuée que les hématies se détruisaient déjà dans la solution saline à 9 p. 1.000, et qu'il était impossible de chiffrer le début de l'hémolyse. Cette hémoglobinémie, qui se poursuivit jusqu'à la mort, s'accompagnait, en outre, d'*hémoglobinurie* et de la *présence d'hémoglobine dissoute dans le liquide céphalo-rachidien.*

Enfin, nous avons retrouvé, dans le cas actuel, une *formule leucocytaire*

que nous avions déjà constatée dans le précédent cas d'ictère grave, leucocytose considérable, avec *réaction myéloïde*. Dans l'observation actuelle, ces caractères du sang étaient portés au maximum: la leucocytose, vraiment exceptionnelle, atteignait le taux de 172.000 par millimètre cube, avec 14.000 myélocytes neutrophiles et 860 hématies nucléées. L'intensité de cette réaction était sollicitée, sans doute, par l'énorme déperdition sanguine produite par l'hémolyse intra-vasculaire en même temps que l'infection d'une gravité anormale.

L'autopsie de notre malade a montré avec quelle intensité s'était poursuivie, pendant la vie, l'hémolyse intra-vasculaire. Les reins, augmentés de volume, de couleur brun chocolat, présentaient, en effet, à l'examen histologique, un aspect absolument caractéristique. Tout l'appareil sécréteur et excréteur était comme injecté par un exsudat pulvérulent qui en distendait les cavités, refoulant et comprimant les glomérules et les épithéliums tubulaires. Cet exsudat était formé par une poussière hémoglobinique, au sein de laquelle se retrouvaient encore des fragments altérés d'hématies.

L'examen du foie, pratiqué dans des conditions exceptionnelles, puisque l'organe put être prélevé et fixé presque aussitôt après la mort, ne révéla aucune altération. *Les voies biliaires, petites et grosses, étaient absolument indemnes; on ne notait pas la moindre infiltration leucocytique;* les cellules hépatiques n'offraient, ni dans leurs noyaux ni dans leur protoplasma, aucune lésion appréciable.

Enfin, et c'est là un des faits les plus particuliers de cette observation, l'étude approfondie du microbe isolé chez notre malade nous a montré qu'il était capable de déterminer, à lui seul, les deux processus constatés chez cette femme: la destruction des globules rouges et la transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires.

L'inoculation du B. perfringens aux animaux a, tout d'abord, provoqué chez eux, de façon constante, avec les cultures fraîchement isolées de l'organisme, une hémolyse soit intravasculaire, soit locale. L'injection intra-veineuse, chez un lapin, a déterminé, en vingt-quatre heures, une hémoglobinémie intense, accompagnée d'hémoglobinurie; chez un autre, l'hémoglobinémie, trop fugace pour être surprise à temps, ne s'est révélée que par le passage de l'hémoglobine dans les urines. Le même fait a été observé chez un chien. Par inoculations sous-cutanées et par inoculations intrapéritonéales, nous avons obtenu, chez le lapin et chez le cobaye, une hémolyse locale intense, indépendante, de toute hémoglobinémie.

In vitro, l'action hémolytique de ce B. perfringens s'est montrée extraordinairement énergique. En mélangeant, à une émulsion d'hématies humaines, un peu de culture de ce microbe, on voyait apparaître, *en moins de deux heures,* une hémolyse totale, et cela non seulement à 37 degrés, mais encore à la tem-

pérature du laboratoire, et même à la glacière. De même, des plaques de gélose au sang, ensemencées avec ce B. perfringens, se montrèrent, au bout de vingt-quatre heures d'étuve, parfaitement transparentes, par dissolution des globules rouges et diffusion de l'hémoglobine dans le milieu. Avec le temps, l'action hémolysante de ce germe s'atténua assez rapidement, malgré les passages successifs dans l'organisme des animaux, qui en exaltaient la virulence. Mais, tel qu'il était après son isolement du sang de notre malade, cet échantillon de perfringens était doué d'un pouvoir hémolytique qui n'a jamais été observé, à notre connaissance, avec une pareille intensité. Il s'est montré, à ce point de vue, infiniment plus actif, non seulement que d'autres bactéries hémolysantes, comme le streptocoque, mais qu'un autre échantillon de B. perfringens provenant de l'Institut Pasteur. Nous avons pu nous rendre compte que son action cytologique ne tenait pas à des hémolysines solubles, mais à des substances adhérentes aux corps bactériens.

L'expérimentation nous a enfin permis d'assister à une véritable *biligénie hémolytique* « in vitro », produite par un B. perfringens. Cultivé en abondance, dans une émulsion isotonique d'hématies lavées, il en a déterminé très rapidement la dissolution complète; puis, au bout de trois jours, le milieu fournit une réaction de Grimbert légère; le quatrième jour, cette réaction est devenue très intense; elle s'atténua, le lendemain, pour disparaître le surlendemain.

Toutes les constatations qui précèdent nous paraissent de nature à établir l'origine vraiment hémolytique de l'ictère grave observé chez notre malade. Sans doute, il est impossible d'affirmer qu'au cours d'une septicémie aussi redoutable le foie n'ait joué aucun rôle dans la production de l'ictère; mais il est également impossible de nier la part prépondérante qui doit revenir, dans la pathogénie de ce symptôme, au processus hémolytique lui-même. L'intensité et la persistance de l'hémoglobinémie, les caractères de cholémie purement pigmentaire présentés par la jaunisse, l'intégrité anatomique du foie, les résultats de l'expérimentation, enfin, forment un faisceau d'arguments qui, croyons-nous, rendent difficile toute autre interprétation.

***

Les observations précédentes éclairent la signification de certains symptômes communément notés dans les ictères graves.

L'expression « Ictère grave » mérite, incontestablement, de prévaloir au point de vue clinique; elle traduit, en effet, les deux caractères les plus saillants de ces infections : la présence de l'ictère et l'extrême gravité du pronostic. Mais, au point de vue pathogénique, cette dénomination a le tort de laisser

dans l'ombre plusieurs autres éléments, au moins aussi importants que l'ictère: à savoir, surtout, la septicémie et l'azotémie.

La *septicémie* est constante dans les ictères graves infectieux; à la suite de nos observations, MM. Quénu et Joltrain l'ont également constatée, dans deux cas d'ictères graves relevant l'un du streptocoque, l'autre du pneumocoque. C'est elle, le processus initial et fondamental: les symptômes hépatiques ne font qu'en traduire la localisation sur le foie. C'est d'elle que relèvent, en majeure partie, les altérations si marquées de l'état général, l'aspect typhoïde, l'allure hautement infectieuse; c'est à elle, également, que sont dues ces autres altérations viscérales, considérées à tort comme des « complications de l'ictère grave », et qui ne sont que des déterminations de la même bactériémie: la parotidite, la méningite, enfin et surtout, la néphrite, constamment observée. En sorte que, pathogéniquement parlant, l'ictère grave infectieux est, avant tout, une *septicémie avec ictère*.

Mais il n'est pas que cela. La plupart des ictères infectieux, même les plus bénins, sont, eux aussi, comme nous le verrons, des septicémies avec ictère. Dans certains d'entre eux (ictères bénins à forme typhoïde), l'altération de l'état général et l'intensité de l'infection sanguine peuvent être aussi accusées que dans l'ictère grave; et cependant ils restent « bénins », et se terminent par la guérison. De tout temps, on a tenté d'expliquer cette différence d'évolution par la différence des lésions hépatiques, et l'on a vu, dans l'atrophie aiguë et diffuse du foie, la cause de la terminaison fatale des ictères graves.

Sans doute, les altérations cellulaires du foie sont, parfois, poussées, dans ces affections, jusqu'à une limite incompatible avec l'existence. Mais nous avons fait voir, avec M. Widal, que là n'était pas la raison suffisante de la gravité de l'ictère. Chez les malades dont nous avons rapporté l'observation, les lésions hépatiques étalent, pour ainsi dire, absentes, et il existait un contraste frappant entre cette intégrité presque absolue du foie et l'intensité exceptionnelle de l'ictère observé pendant la vie. Cette même dissociation se retrouve, bien qu'à un moindre degré, chez les deux malades de MM. Quénu et Joltrain.

Au contraire, il y avait, dans tous ces cas, un phénomène dont la netteté, la constance et l'intensité rendent suffisamment compte de l'évolution fatale de l'ictère grave: l'*azotémie*. Depuis longtemps déjà, les travaux de Bouchard ont mis en lumière le rôle qui revient à « l'insuffisance rénale » dans la pathogénie des accidents de l'ictère grave. Avec M. Widal, nous avons montré quelle était la vraie signification de cette « insuffisance », et le moyen exact de l'apprécier. Ce n'est ni la diminution de la diurèse hydrique, ni l'abondance de l'albuminurie, ni la surcharge des urines en matières extractives, ni l'hypoazoturie, ni l'hypotoxicité urinaire qui caractérisent, comme il est classique de

le dire, l'insuffisance rénale de l'ictère grave. Ces symptômes peuvent se retrouver, avec la même netteté, au cours des ictères infectieux bénins. Le signe rénal propre à l'ictère grave, c'est la rétention uréique dans le sang, l'azotémie.

On sait, depuis les travaux de WIDAL et JAVAL, sur l'urémie sèche des brightiques, la signification pronostique qui s'attache à la constatation de cette azotémie. Or, chez tous les malades atteints d'ictère grave dont nous avons rapporté les observations, ce symptôme existait; chez certains d'entre eux, même, la rétention uréique s'élevait à un taux qu'elle atteint rarement au cours des néphrites vulgaires. Chez notre premier malade: 5 gr. 09 d'urée par litre dans le sérum sanguin, et 7 gr. 64 dans le liquide céphalo-rachidien; chez ceux de MM. QUÉNU et JOLTRAIN: 3 gr. 29 et 4 gr. 80 dans le sang; chez notre dernier: 2 gr. 3 dans le sérum et 1 gr. 41 dans le liquide céphalo-rachidien.

Voilà le symptôme qui, à notre avis, rend compte de l'exceptionnelle gravité des ictères graves infectieux, parce qu'à elle seule l'azotémie, parvenue à ces limites, conduit fatalement à la mort. La constance et l'intensité de cette « urémie sèche », comparée à l'intégrité relative du foie, dans les cas d'ictères graves que nous avons étudiés, nous incite à voir, dans ce symptôme, la cause principale de l'évolution mortelle de ces infections.

Nous pensons qu'il y a là un élément de pronostic de premier ordre, dont le clinicien a, désormais, le devoir de s'enquérir, en présence de tout ictère infectieux. Ce que l'on sait déjà de la signification de l'azotémie, au cours des néphrites les plus diverses, suffit à faire admettre que ce symptôme ne se retrouve pas dans les ictères en apparence les plus graves, qui se terminent par la guérison. Et c'est peut-être la seule différence qui sépare ces ictères « pseudo-graves » des ictères graves, fatalement mortels.

Quoi qu'il en soit, nous sommes en mesure de compléter maintenant la définition pathogénique proposée plus haut, et de considérer les ictères infectieux graves comme des *septicémies avec ictère et azotémie,* ces deux symptômes révélant l'atteinte, par voie descendante, du foie et du rein.

Ictères infectieux secondaires. — Si, dans les ictères graves infectieux primitifs, les lésions hépato-biliaires génératrices de l'ictère sont sous la dépendance de l'infection sanguine, il y a tout lieu d'admettre qu'il en est de même pour les ictères secondaires à une maladie septicémique antérieure. Lorsqu'on voit l'ictère survenir, à titre de complication, au cours d'une infection générale, il est arbitraire de le rapporter à une nouvelle infection, d'origine intestinale, ascendante; il est, au contraire, logique, étant données nos connaissances sur l'élimination des microbes par le foie, de l'attribuer à une locali-

sation sur cet organe de l'infection originelle. Nul ne pense à invoquer l'infection ascendante secondaire, pour expliquer les néphrites de la fièvre typhoïde ou de la pneumonie; on ne saurait, à notre avis, l'invoquer davantage pour expliquer l'ictère de ces maladies.

ICTÈRE DE LA PNEUMONIE. — Il y a longtemps déjà, BRISLOW, JULES SIMON, MONNERET, BERNHEIM avaient rattaché l'*ictère des pneumoniques* à une inflammation hépatique, se produisant sous l'influence de la même cause que la phlegmasie pulmonaire.

Nous pouvons, aujourd'hui, donner à cette formule une précision bactériologique, en disant: *l'ictère pneumonique relève d'une hépatite pneumococcique descendante.*

Les arguments que nous avons fait valoir avec LEMIERRE en faveur de cette pathogénie sont tirés de trois ordres de faits:

1° La fréquence de la bactériémie pneumococcique, au cours de la pneumonie;

2° L'existence indiscutable de lésions hépatiques à pneumocoques;

3° La double constatation, chez des pneumoniques ictériques, de la présence du pneumocoque dans le sang, pendant la vie, et dans le foie et les voies biliaires, après la mort.

Dans trois observations concernant des pneumonies mortelles compliquées d'ictère, nous avons pu, grâce à l'hémoculture effectuée pendant la vie et à l'examen de la bile prélevée à l'autopsie, nous rendre compte du mécanisme qui avait présidé à l'apparition de la jaunisse.

L'ensemencement du sang a montré, deux fois sur trois, la présence du pneumocoque dans la circulation générale, au quatrième et au cinquième jour de la maladie. D'autre part, la bile vésiculaire, chez les trois sujets, renfermait du pneumocoque à l'état de pureté; deux fois le microbe était assez abondant pour pouvoir être décelé par l'examen direct. Ces constatations mettent hors de doute le rôle joué par l'infection descendante dans la production de l'ictère.

Cette conclusion est encore corroborée par ce fait qu'il a été impossible, dans ces trois cas, de constater l'existence d'une angiocholite extra-hépatique : l'exploration très minutieuse des voies biliaires ne nous a montré aucun obstacle à l'écoulement de la bile, ni rien qui ressemblât à un bouchon muqueux.

L'ictère, dans ces cas, traduisait donc bien la localisation sur le foie de la bactériémie pneumococcique. Cette localisation, au cours de la pneumonie, semble surtout conditionnée par les tares antérieures de la glande hépatique. Peut-être, en cas de septicémie pneumococcique intense et prolongée, peut-on observer l'ictère indifféremment chez tous les malades; mais dans la pneu-

monie, où l'infection sanguine n'a le plus souvent qu'une durée éphémère, il est douteux que ce symptôme apparaisse chez des sujets dont le foie était jusque-là indemne de lésions. Il est vraisemblable que, dans ces conditions, le diplocoque circulant dans le sang est éliminé par le foie sans y déterminer d'altérations cliniquement appréciables, d'autant que la bile représente pour ce microbe un milieu extrêmement défavorable et, dans la plupart des cas, même, franchement bactéricide. Mais il n'en est plus de même lorsque le pneumocoque envahit un organe déjà taré: il peut alors y engendrer des lésions d'hépatite aiguë qui se traduisent par l'ictère. L'observation clinique a montré depuis longtemps que l'ictère est l'apanage presque exclusif des pneumoniques alcooliques. Les trois observations que nous avons rapportées sont, à ce point de vue, fort instructives: dans les trois cas existaient, en effet, des lésions anciennes de cirrhose alcoolique.

En résumé, l'ictère infectieux de la pneumonie doit être considéré comme une des expressions cliniques de l'hépato-angiocholite descendante, à pneumocoques.

Le plus habituellement, cette infection hépato-biliaire descendante survient au cours de la pneumonie; mais elle peut s'observer également en dehors d'elle, absolument comme il existe des méningites, des pleurésies, des arthrites pneumococciques, indépendantes de la pneumonie.

La clinique sépare, avec raison, ces deux ordres de faits. Mais la pathologie générale doit les réunir en un même chapitre: celui des déterminations hépatiques de la pneumococcémie. L'ictère de la pneumonie ne doit pas être envisagé comme une complication de la *lésion pulmonaire:* il est, au même titre qu'elle, une véritable métastase de l'infection sanguine. S'il accompagne le plus souvent la pneumonie, c'est que celle-ci représente la localisation de beaucoup la plus fréquente de la pneumococcémie; mais elle n'est pour rien dans la production de l'hépatite, et celle-ci, nous le savons aujourd'hui, peut se constituer en dehors de toute lésion pulmonaire.

Ictère de l'infection puerpérale. — L'ictère de la *septicémie puerpérale à streptocoques,* a été, le plus souvent, envisagé comme une hépatite toxique due aux poisons microbiens en circulation. Nous pensons, au contraire, qu'il relève de l'hépatite infectieuse streptococcique, en rapport avec l'élimination par le foie des germes qui ont envahi le torrent circulatoire.

Une observation que nous avons rapportée avec MM. Richet fils et Monod, nous a permis de vérifier cette conception. Chez une femme, atteinte à la suite d'un accouchement de septicémie puerpérale avec érythème scarlatiniforme, se développa, quarante-huit heures avant la mort, un ictère franc, généralisé, avec décoloration des matières. L'ensemencement du sang, pratiqué pendant

la vie, fournit une culture pure de streptocoque. A l'autopsie, le même microbe fut isolé de la bile vésiculaire et du foie. Ici encore, par conséquent, l'ictère était produit non par angiocholite ascendante, mais par lésions hépatiques descendantes.

Ictères infectieux primitifs. — Etant données la fréquence extrême de l'infection descendante, et la nature bactériémique des ictères graves primitifs et des ictères secondaires, il était naturel de se demander si les ictères infectieux bénins et les ictères catarrhaux ne reconnaissaient pas, eux aussi, la même origine.

L'origine hydrique si souvent notée dans l'étiologie de ces affections, leur caractère fréquemment épidémique, leur précession habituelle par une phase de symptômes généraux d'ordre septicémique constituaient, avant toute recherche de contrôle, des arguments cliniques en faveur de cette pathogénie.

Mais les recherches bactériologiques seules, et spécialement l'hémoculture, pouvaient en établir le bien-fondé.

Lemierre, dans sa thèse sur l'ensemencement du sang pendant la vie, rapportait, en 1904, l'observation de quatre malades, atteints d'ictère catarrhal, et chez lesquels l'hémoculture était restée négative. Nous avons relevé, dans le service de M. Widal, l'observation de 11 cas d'ictère catarrhal infectieux, dans lesquels la même recherche fut effectuée, et avec un égal insuccès.

Et cependant, malgré cette absence de documents positifs, nous n'hésitions pas, avec Lemierre, à rattacher les ictères infectieux bénins et catarrhaux à une infection descendante, d'origine septicémique.

La stérilité du sang observée chez les sujets atteints d'ictère catarrhal n'est pas faite, en effet, pour surprendre. Elle est de règle au cours des bactériémies peu intenses et de courte durée. Dans l'arthrite blennorragique, dans la pneumonie même, les cultures du sang restent le plus souvent négatives, lorsqu'elles ne sont pas effectuées dans les toutes premières heures de l'infection; et pourtant ces deux affections sont bien de nature hématogène.

En ce qui concerne les déterminations hépato-biliaires, les recherches que nous avons poursuivies avec Lemierre sur l'animal nous ont montré un fait analogue. Chez les animaux soumis à une inoculation intraveineuse d'une dose peu considérable de culture, nous avons vu la bactériémie disparaître très rapidement, et cependant, les voies biliaires n'en étaient pas moins infectées par voie sanguine; elles présentaient, dans certains cas, des lésions très prononcées, où fourmillait encore le microbe inoculé, alors que, depuis longtemps, il avait disparu de la circulation générale.

Au cours de l'ictère infectieux bénin, et surtout au cours de l'ictère catarrhal, le peu d'intensité des symptômes généraux témoigne de la faible quan-

tité de microbes qui doivent être en circulation; lorsque apparait l'ictère, il est logique de penser que la bactériémie a pris fin dans la majorité des cas. En d'autres termes, on est en droit de supposer que les insuccès de l'hémoculture tiennent à l'époque relativement tardive à laquelle elle est pratiquée presque toujours. Aussi n'hésitions-nous pas à écrire avec LEMIERRE: « Il est possible que l'étiologie microbienne des ictères infectieux soit peu à peu établie, grâce à l'examen bactériologique du sang pratiqué d'une façon précoce. »

Depuis cette époque, la démonstration est faite. Dans différents cas d'ictères infectieux bénins et catarrhaux, où la prolongation exceptionnelle de la phase septicémique a permis d'arriver à temps, l'hémoculture est venue déceler la présence de germes dans la circulation générale (WIDAL, LEMIERRE et BESNARD, LEMIERRE). Certaines de ces observations out été plus complètes encore: des ensemencements du sang, qui s'étaient montrés positifs au début même de l'affection, sont demeurés négatifs quelques jours plus tard, en pleine phase ictérique (SAVY et DELACHANAL). Ainsi était confirmée l'opinion que l'étude des infections biliaires nous avait fait défendre, à savoir que les ictères infectieux bénins sont fonction de septicémie, mais que celle-ci n'a, le plus souvent, qu'une durée éphémère.

La conception de l'infection descendante a eu précisément pour résultat de rétablir une unité absolue entre toutes les variétés de l'ictère infectieux. Les divisions en ictères graves et ictères bénins, ictères primitifs et ictères secondaires, sont, au point de vue pathogénique, dénuées de fondement. L'ictère infectieux, quelle que soit sa forme clinique, est fonction de bactériémie, et le même microbe, suivant sa virulence, la diversité et la gravité de ses localisations, l'état organique et fonctionnel du terrain qu'il attaque peut, sans aucun doute, réaliser l'ictère grave mortel, ou l'ictère catarrhal le plus atténué.

*
* *

La physiologie pathologique de l'ictère. L'hépatite ictérigène.

Jusqu'ici, pour expliquer le symptôme *ictère*, une lésion a surtout été incriminée: l'angiocholite, à tel point que, dans certains traités classiques, c'est au chapitre des angiocholites aiguës que sont décrits les ictères infectieux. Nous pensons avoir montré qu'il n'en est rien, au moins dans la majorité des cas, et que ce symptôme traduit les altérations de la cellule hépatique, constamment touchée aussi bien dans l'ictère le plus bénin que dans le plus grave.

Les ictères infectieux sont donc, au point de vue pathogénique, *des hépatites* et non pas des *angiocholites*.

Les arguments que nous avons fait valoir à l'appui de cette conception sont les suivants :

I. — Tout d'abord, *l'angiocholite, aussi bien intra-hépatique qu'extra-hépatique, peut faire complètement défaut, même dans les ictères infectieux qui s'accompagnent du syndrome de rétention le plus accentué.*

Pour ce qui est de l'*angiocholite extra-hépatique,* de la cholédocite, il est bien évident qu'elle ne peut engendrer l'ictère que si l'obstruction de la lumière du canal est suffisante pour empêcher l'écoulement de la bile dans l'intestin.

Or, si pareille angiocholite se retrouvait à la base de tout ictère catarrhal, de tout ictère infectieux bénin, il deviendrait impossible de comprendre que l'aspect des matières pût être aussi variable qu'il l'est dans ces affections. Si la décoloration des matières cadre bien avec l'hypothèse d'une cholédocite, leur coloration normale, et à plus forte raison leur hypercholie, sont par contre absolument incompréhensibles par ce mécanisme.

Or, il est très suggestif de constater que ces différentes modalités s'observent parfois chez des malades qui ont contracté l'ictère à la même source, et chez lesquels, par conséquent, le même processus anatomique doit présider à l'éclosion des accidents. Il faudrait donc admettre que la cholédocite aiguë oblitérante pût, selon les cas, déterminer soit la décoloration, soit l'hypercoloration du contenu intestinal.

D'ailleurs, même lorsque l'ictère infectieux s'accompagne d'une acholie intestinale totale, la jaunisse et la décoloration des selles peuvent relever d'un tout autre mécanisme que l'obstruction aiguë du cholédoque.

Des autopsies déjà anciennes d'ictères infectieux bénins ont été rapportées par HUBER, BRODOWSKI et DUNIN, MAUWERCK, WASSILIEF, MAZOTTI; des autopsies d'ictères infectieux graves ont été relatées par FRERICHS, ZENKER, HANOT, BOIN, BABÈS; dans aucun cas, on ne trouve mentionnée l'obstruction du cholédoque. Au contraire, la plupart des observations signalent l'affaissement de la vésicule biliaire, sa vacuité presque complète, et c'est la preuve que l'obstacle à l'écoulement de la bile ne siégeait pas au-dessous de la vésicule. Il en est de même pour les cas d'ictères typhoïdiques relatés par SABOURIN, par FR. EHRLICH, par CARLISLE et MARTIN, des cas d'ictères parapneumoniques observés par ANDRAL, LÉPINE, EMERY, PILLIET, BONNET et TEISSIEN, MARCEL LABBÉ, DOMINICI, etc.

Dans nos observations personnelles d'ictères infectieux de toute nature, où nous avons pris soin d'explorer minutieusement tout l'arbre biliaire, pareille perméabilité des grosses voies d'excrétion a été constatée. C'est ainsi que chez le malade atteint d'ictère grave infectieux, dont nous avons publié l'observation avec M. WIDAL, l'ictère, pendant la vie, avait revêtu une intensité absolument exceptionnelle; les matières fécales étaient complètement décolorées,

et l'on notait, en même temps, tous les signes de la rétention biliaire. L'autopsie, pratiquée dans des conditions particulièrement favorables, et suivant une technique très minutieuse, nous a permis de constater l'absence de toute obstruction des voies extra-hépatiques. Celles-ci étaient d'ailleurs vides de bile; la vésicule biliaire, affaissée, ne contenait qu'une petite quantité de liquide résiduel, adhérent à ses parois: c'est donc à l'intérieur du foie que siégeait la rétention.

Nous avons retrouvé le même état de perméabilité du cholédoque avec Richet fils et Monod, chez notre malade, atteinte d'ictère à streptocoques, avec Lemienne, dans nos trois cas d'ictère pneumococcique; avec MM. Widal et Kinduero, dans notre cas d'ictère à bacillus perfringens; avec M. Gautier, dans notre cas d'ictère typhoïdique. Mêmes constatations ont été faites dans deux cas d'ictère grave, par MM. Quénu et Joltrain. Chez tous ces sujets, il s'agissait d'ictère « par rétention », avec décoloration complète des matières fécales.

Enfin, il n'est pas inutile de rappeler que, dans la fièvre jaune, ce type de l'ictère infectieux primitif, l'absence de lésions des grosses voies biliaires est la règle absolue.

Nous pouvons donc conclure de tous ces faits que la *cholédocite aiguë est absolument exceptionnelle au cours des ictères infectieux*, et que même pour ceux qui s'accompagnent d'une décoloration complète des matières, ce n'est pas dans un obstacle extra-hépatique qu'il faut chercher la cause de la rétention biliaire.

Il y a longtemps déjà que Renvers, Porter, Hanot, frappés précisément par l'intégrité habituelle des voies biliaires extra-hépatiques dans les ictères aigus, ont rapporté la rétention biliaire à une lésion intra-hépatique.

Cette lésion est-elle l'angiocholite ? Nous ne le pensons pas. D'une part, en effet, l'angiocholite intra-hépatique peut faire complètement défaut, chez des malades qui, pendant la vie, ont présenté l'ictère le plus accentué. D'autre part, cette angiocholite peut être très marquée, à l'autopsie de sujets qui n'ont pas présenté trace d'ictère.

Chez le malade atteint d'ictère grave staphylococcique, que nous avons observé avec M. Widal, l'angiocholite, aussi bien extra qu'intra-hépatique, était totalement absente. Les coupes nombreuses, pratiquées en des régions très différentes de l'organe, montraient partout des canalicules biliaires en état de parfaite intégrité; leur lumière était vide; leurs parois étaient intactes, avec un épithélium de revêtement remarquablement conservé; autour d'eux n'existait pas la moindre infiltration leucocytique. Cet aspect si particulier des canalicules biliaires, dont on peut se rendre compte par les figures ci-jointes, contrastait avec l'intensité absolument exceptionnelle de l'ictère et la décoloration complète des selles pendant la vie. La lésion caractéristique, dans

ce cas, n'était pas l'angiocholite, qui faisait complètement défaut, mais l'hépatite diffuse, d'un type particulier.

Nous avons retrouvé cette même absence complète d'angiocholite chez notre malade, morte d'ictère infectieux à streptocoques. Sur les coupes du foie, dont le parenchyme était altéré par l'autolyse cadavérique, les canalicules biliaires, parfaitement conservés, montraient partout une lumière perméable, un épithélium en place, une absence totale d'infiltration lymphoïde. Même intégrité des voies intra-hépatiques chez les malades que nous avons observés avec MM. Widal et Kindberg, et avec M. Gautier.

De tels faits nous semblent très instructifs. Ils montrent que l'angiocholite intra-hépatique peut manquer, dans les ictères infectieux, comme manque, presque toujours, l'angiocholite extra-hépatique oblitérante.

Il n'y a, à notre avis, aucune raison d'admettre, pour les ictères infectieux, une pathogénie que nul ne songe à admettre pour les ictères produits par les toxiques, alcool, chloroforme, phosphore, ou par les toxines microbiennes, comme la diphtéro-toxine. Les uns et les autres, symptomatiquement identiques, relèvent évidemment du même processus; et puisque, pour les ictères toxiques, ce processus est *l'altération de la cellule hépatique*, c'est lui aussi que, jusqu'à preuve du contraire, on doit rendre responsable de l'ictère infectieux.

En d'autres termes, les ictères infectieux sont, pour nous, des ***hépatites infectieuses ictérigènes;*** ce sont les lésions parenchymateuses qui donnent naissance à la rétention biliaire, relative ou absolue.

Sans doute, en même temps qu'ils altèrent les cellules, les germes apportés au foie par la voie sanguine lèsent, le plus souvent aussi, les autres éléments de l'organe et, en particulier, *les canaux biliaires*, qui représentent, comme nous le savons, une voie d'élimination pour les microbes en circulation dans le foie. Et c'est par là surtout que l'hépatite ictérigène infectieuse diffère des hépatites ictérigènes toxiques, aiguës ou chroniques. Mais ces lésions angiocholitiques, nous l'avons vu, ne sont ni primitives, ni même constantes.

Nous sommes encore très mal éclairés sur la nature des altérations parenchymateuses qui produisent la rétention biliaire.

Il est très vraisemblable que cette rétention peut relever de processus multiples. La dislocation de la travée hépatique, la compression des petits canaux biliaires par les cellules hépatiques tuméfiées, sont des causes dont on entrevoit l'intervention possible, mais dont la réalité n'est pas encore établie de façon certaine.

Nous pensons que ce sont, avant tout, les ***altérations physico-chimiques du protoplasma cellulaire***, chargé de l'excrétion biliaire, qui jouent le rôle primordial. L'ictère est au foie ce que la rétention chlorurée ou la rétention

azotée est au rein. Il dépend de l'incapacité où se trouve la cellule hépatique, touchée par l'infection, d'excréter les matériaux de la bile.

*
* *

Cette conception de l'ictère infectieux hépatite, que nous avons établie par des considérations cliniques et anatomo-pathologiques, a reçu, tout récemment, une vérification très importante, grâce aux recherches de Lemierre et Brulé sur les *dissociations de l'excrétion biliaire au cours des affections hépatiques.*

Les premiers, avec MM. Widal et Brulé, nous avions montré que l'existence d'un ictère n'implique pas forcément la rétention dans l'économie de tous les éléments constitutifs de la bile; nous avons pu établir que, dans les *ictères hémolytiques,* la bilirubine seule, résultant d'une hémolyse exagérée, se retrouve dans le plasma sanguin. Le foie, étant indemne, continue à sécréter normalement les sels biliaires qui parviennent dans l'intestin; aussi n'observe-t-on pas, au cours des ictères hémolytiques, les symptômes dû à l'imprégnation de l'organisme par les sels biliaires, c'est-à-dire le prurit et la bradycardie; aussi la réaction de Hay est-elle toujours négative dans l'urine.

MM. Lemierre et Brulé ont rapporté récemment une série de faits tendant à établir que la dissociation du syndrome ictère s'observe également au cours de certaines affection hépatiques; l'étude de l'absorption des graisses alimentaires par la recherche des hémoconies dans le sang, comparée à l'existence ou à la non-existence de la décoloration des matières fécales et à la présence ou à l'absence de pigments ou de sels biliaires dans l'urine, nous a permis de conclure que parfois les sels biliaires peuvent être retenus en totalité dans l'économie, tandis que les pigments sont normalement déversés dans l'intestin et réciproquement.

La possibilité d'un semblable phénomène au niveau du foie comporte une conséquence intéressante. Si la bile qui s'écoule dans l'intestin pendant la convalescence d'un ictère catarrhal peut ne contenir tout d'abord que des pigments à l'exclusion complète des sels, et si les sels ne font leur apparition dans l'intestin que quelques jours plus tard, il est difficile d'admettre que cette maladie soit due à une oblitération des voies biliaires. Seul un trouble fonctionnel de la cellule hépatique peut rendre compte d'une semblable dissociation sécrétoire, comme la dissociation des sécrétions uréique et chlorurée dépend d'un trouble fonctionnel des épithéliums du rein.

Or, *dans deux cas d'ictères infectieux,* nous avons pu mettre en évidence l'existence d'une dissociation indiscutable de l'excrétion biliaire; dans un de

ces cas, terminé par la mort, l'autopsie nous a même permis de vérifier directement l'exactitude de cette constatation faite pendant la vie.

Le premier cas, observé avec LEMIERRE, concerne un ictère catarrhal.

Nous constatons chez lui, pendant une première phase, une *rétention globale de la bile,* rétention des pigments se traduisant par la coloration des téguments, la décoloration des matières fécales, la présence de la réaction de Gmelin dans les urines; rétention des sels biliaires s'accusant par le prurit, la bradycardie, l'existence de la réaction de Hay dans l'urine.

Pendant une deuxième phase, la coloration jaune des téguments disparaît, les matières fécales se recolorent, il n'existe plus dans les urines ni pigments biliaires normaux, ni même urobiline. Mans le prurit, la bradycardie, la réaction de Hay dans l'urine persistent plusieurs jours encore, témoignant de la *rétention des sels biliaires.* Bien que la bile déverse maintenant des pigments dans l'intestin, elle n'y déverse pas de sels. En effet, l'examen du sang à l'ultramicroscope, deux heures et demie ou trois heures après l'ingestion de 40 grammes de beurre, montre qu'il n'existe pas dans le plasma une grande quantité d'hémoconies. On sait que ces particules ultramicroscopiques sont constituées par les graisses élaborées dans l'intestin grêle et résorbées par les chylifères.

La présence des sels biliaires est absolument indispensable à cette élaboration; l'absence de sels biliaires entraîne de graves troubles dans l'absorption des graisses, se traduisant entre autres choses par le défaut d'hémoconies dans le sang pendant la période digestive. Chez notre malade, les symptômes cliniques et les examens biologiques sont donc en parfaite concordance.

Enfin, pendant une troisième phase, la bradycardie et le prurit cessent, la réaction de Hay disparaît de l'urine. L'ingestion de beurre est suivie de l'apparition dans le sang d'une masse d'hémoconies. Il est évident que les sels biliaires ont repris leur cours normale vers l'intestin.

Notre seconde observation, publiée avec M. Gautier, présente de plus le contrôle de la nécropse.

Nous avons assisté, au cours d'une typhoïde légitime dont le diagnostic fut assuré par l'hémoculture, à l'évolution d'un ictère franc qui, apparu au quinzième jour de la maladie, s'est terminé six jours après par la mort.

Cet ictère présentait tous les caractères assignés classiquement à l'angiocholite éberthienne secondaire : les matières fécales étaient complètement décolorées et le restèrent jusqu'à la fin; la cholémie était intense; les urines renfermaient en abondance des pigments biliaires.

Nous avons pu cependant, du vivant même du malade et grâce à l'examen comparatif du sang et des urines, éliminer de façon absolue tout obstacle

siégeant sur les voies biliaires, grosses ou petites, et incriminer la cellule et sels biliaires demeura sans cesse au contraire respectée : il n'existait en effet chez ce malade une dissociation évidente de l'excrétion biliaire, dont, seule, une altération cellulaire pouvait rendre compte. Alors que l'excrétion des pigments de la bile était complètement entravée, comme en témoignaient l'ictère et la décoloration absolue des matières fécales, l'excrétion des acides et sels biliaires demeura sans cesse au contraire respectée : il n'xistait en effet ni prurit, ni bradycardie; la réaction de Hay, recherchée chaque jour, fut chaque jour négative; l'épreuve de LEMIERRE et BRULÉ montra, à trois reprises, que les sels biliaires avaient libre cours vers l'intestin.

Les constatations faites à l'autopsie ont permis de *prendre sur le fait la réalité de cette dissociation de l'excrétion biliaire*. La bile contenue dans la vésicule était effectivement décolorée; elle ne donnait aucune des réactions des pigments biliaires; par contre, elle contenait une grande quantité de sels biliaires. Une pareille constatation permettrait à elle seule de conclure que le siège de la rétention pigmentaire était bien la cellule hépatique.

L'examen du foie et des voies biliaires a achevé d'ailleurs cette démonstration. Pas plus que dans les observations d'ictères infectieux que nous avons rapportées avec M. WIDAL, M. LEMIERRE, MM. RICHET fils et SAINT-GIRONS, M. KINDBERG, il n'existait le moindre obstacle sur les voies biliaires extra ou intrahépatiques; et dans un parenchyme hépatique très altéré, où s'observaient des signes de dégénérescence grave des cellules, seuls les canalicules biliaires avaient conservé leur calibre et leur structure habituels.

La notion de l'hépatite ictérigène appliquée aux ictères infectieux rétablit, au point de vue anatomo-pathologique, l'unité de tous ces ictères, que la doctrine de l'angiocholite a morcelés à l'excès.

Elle rend compte précisément de ce fait capital, qui domine en clinique toute l'histoire des ictères infectieux, qu'entre l'ictère catarrhal et l'ictère grave, il n'y a que des transitions insensibles.

Evidente au cours de l'ictère grave, dans lequel l'insuffisance cellulaire a de tout temps frappé les observateurs, l'altération du parenchyme hépatique doit être admise aussi dans les ictères infectieux les plus bénins. M. Chauffard a bien mis en lumière les troubles du fonctionnement cellulaire que l'on rencontre constamment en pareil cas. Entre les uns et les autres, il n'existe qu'une différence de degré dans l'intensité des lésions, légères et réparables dans un cas, profondes et irrémédiables dans l'autre. Et l'on comprend alors aisément le rôle considérable joué par les tares hépatiques antérieures dans la genèse et dans l'évolution des ictères infectieux.

De même qu'au point de vue pathogénique la notion de l'infection descen-

dante permet de réunir dans un même groupe les ictères primitifs et secondaires, puisque les uns et les autres ne sont que les déterminations d'une infection sanguine; de même, au point de vue physiopathologique, la notion de l'hépatite ictérigène rapproche l'ictère catarrhal infectieux de l'ictère grave, expressions extrêmes d'un même processus, entre lesquelles peuvent s'observer tous les intermédiaires.

LA MENINGITE TUBERCULEUSE A FORME SOMNOLENTE DU NOURRISSON

LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE A FORME SOMNOLENTE DU NOURRISSON

La méningite tuberculeuse, à forme somnolente, du nourrisson. En collaboration avec M. Lesage. *Société Médicale des Hôpitaux*. 26 janvier 1906.

Résultats de la ponction lombaire à la phase prodromique de la méningite tuberculeuse du nourrisson. *In These Lafarcinade*. Paris 1906.

Le diagnostic de la méningite tuberculeuse de la première enfance. *Journal de Médecine interne*. 20 mai 1909.

En examinant de parti pris, avec notre maître M. Lesage, le liquide céphalo-rachidien de tous les nourrissons atteints de troubles cérébro-méningés quelconques, et en pratiquant systématiquement, après la mort, l'examen minutieux des méninges et des centres nerveux, nous avons été frappés de la fréquence relativement considérable de la méningite tuberculeuse, chez les enfants de moins de trois ans. Dans l'espace de vingt-deux mois, et sur un total de 43 méningites tuberculeuses observées chez des enfants de moins de quinze ans, nous avons relevé 29 cas concernant de petits malades âgés de trois ans et au-dessous, et dont le diagnostic fut établi sous le triple contrôle du cytodiagnostic, de l'inoculation au cobaye et de la nécropsie. Le second fait qui nous a frappés surtout, c'est la discordance absolue qui existe entre la méningite tuberculeuse telle que nous l'avons observée, et le tableau qui en est tracé dans tous les ouvrages de pathologie interne ou de pédiatrie. Cette discordance est, en effet, si grande, que dans la presque totalité des cas, il nous eût été impossible de diagnostiquer l'affection, en nous reportant à la description qu'en donnent les auteurs: sur ce total de 29 cas, quatre fois seulement l'évolution fut telle que la dépeignent les classiques. Dans tous les autres cas, il s'est agi d'un ensemble de symptômes totalement différent.

Ce syndrome est constitué par l'association des quatre signes suivants: ***somnolence, fixité du regard, instabilité du pouls et amaigrissement.*** Il représente le fonds permanent et comme le pivot de toute la symptomatologie. La

somnolence en est l'élément essentiel; c'est elle qui domine toute la scène clinique.

Nous pensons donc qu'à côté des deux formes classiques de méningite tuberculeuse, l'*hémiplégique* et la *convulsive*, qui sont, à notre avis, la première exceptionnelle et la seconde très rare, il y a lieu de décrire une *forme somnolente*, que nous considérons comme infiniment plus commune. Elle est, à nos yeux, la traduction habituelle de la méningo-tuberculose de la première enfance.

Cette forme, comment se présente-t-elle au lit du malade?

Phase prodromique. — Il n'est pas très rare de voir des nourrissons qui, jusque-là, présentaient tous les signes d'une santé et d'une nutrition normales, entrer de plain-pied dans la maladie par des accès de sommeil.

Cependant, dans la majorité des cas, la somnolence est précédée pendant quelque temps, une semaine, quinze jours, par des symptômes prémonitoires. Et, à ce point de vue, les malades peuvent être répartis en deux groupes, d'une fréquence à peu près égale.

Les uns présentent des *phénomènes digestifs:* vomissements répétés, suivant de près les tétées, diarrhée abondante et surtout tenace, ballonnement du ventre. Ces troubles se prolongent, d'ailleurs, fréquemment pendant toute la durée de la maladie; ils imposent, au premier abord, le diagnostic de gastro-entérite.

Les autres présentent des phénomènes d'ordre général, *des troubles de la nutrition,* rappelant ceux que l'on observe chez les enfants plus âgés: c'est de l'anorexie, de la pâleur, un amaigrissement progressif et inexplicable; et, très souvent, phénomènes qui ont leur importance parce qu'ils éveillent déjà l'idée d'un processus cérébral en évolution: de l'agitation, manifestée par des pleurs, des accès de cris, et surtout une *tachycardie* remarquable, à 130, 140 et plus, procédant habituellement par accès et créant ainsi, dès le début de la méningite tuberculeuse, la dissociation du pouls et de la température.

Phase de somnolence. — Tous ces symptômes durent ainsi depuis quelques jours, quand apparaît la somnolence. Avec elle débute cliniquement la phase méningitique.

La *somnolence* est le symptôme le plus caractéristique et le plus saillant; elle a quelque chose de si particulier, que lorsqu'on a eu l'occasion de l'observer quelquefois, on se méprend difficilement, par la suite, sur sa signification diagnostique et pronostique.

Au début, elle se manifeste par ce fait que l'enfant qui, jusque-là, présentait tantôt un aspect à peu près normal, tantôt des signes d'agitation, s'endort brusquement, plusieurs fois par jour, d'un sommeil tranquille et en apparence normal.

A ce moment, d'ailleurs, le sommeil est peu profond; il suffit, le plus souvent, d'un simple appel, d'une provocation un peu forte pour déterminer le réveil. C'est la première étape: la tendance au sommeil, l'accès de sommeil.

Cette étape dure peu: au bout de trente-six à quarante-huit heures, la somnolence se prolonge; elle devient permanente et de plus en plus profonde. L'enfant repose des heures entières dans le décubitus dorsal, les muscles mous, en résolution; il ne s'éveille plus pour demander à boire: il faut bientôt, pour le tirer de sa torpeur, l'examiner, le palper, imprimer à ses membres des mouvements variés: il semble alors indifférent à tout ce qui l'environne, étranger au monde extérieur; lui présente-t-on le sein ou le biberon, le réflexe de succion s'ébauche à peine, en général, et rapidement disparaît. A l'accès de sommeil a succédé la torpeur permanente.

Enfin, au bout de quelques jours, cette torpeur a fait de tels progrès, que le petit malade est maintenant un être inerte, insensible aux excitations les plus intenses, chz qui toute conscience paraît éteinte. C'est le stade ultime, la phase comateuse, avec son cortège habituel de troubles vaso-moteurs, de petits mouvements automatiques, sa respiration lente, superficielle, irrégulière. La mort, à ce moment, ne tarde pas à apparaître; elle survient habituellement sans brusquerie, sans secousse.

Cette allure progressive et continue, sans rémission, est déjà un premier caractère important de la somnolence méningitique.

Il en est un second, non moins essentiel, tiré des caractères du facies du petit malade: c'est la *fixité du regard.*

Lorsqu'on observe, en effet, cet enfant qui dort, on est immédiatement frappé par ce symptôme. Sa valeur séméiologique est considérable, car il ne manque pour ainsi dire jamais. Très souvent nous l'avons observé dès les premiers accès de sommeil.

L'enfant dort les yeux mi-clos, et fréquemment même grands ouverts; son regard est atone, sans expression, comme dirigé dans le vide. En examinant les choses de plus près, on s'aperçoit que plusieurs symptômes concourent à la production de cette sorte de catalepsie oculaire qui caractérise l'œil méningitique du nourrisson. Ces symptômes sont dans leur ordre habituel d'apparition: *l'absence du clignement palpébral,* l'amblyopie, la disparition du réflexe conjonctival.

L'absence du clignement palpébral est le phénomène le plus saillant et le plus précoce. Tantôt il est peu marqué, les paupières battant toutes les minutes, toutes les quatre-vingts secondes; tantôt, au contraire, il est extrêmement accentué. Chez un de nos malades, le clignement ne se produisait que toutes les minutes; chez un autre, toutes les huit minutes. La perte de ce mouvement automatique entraîne plus ou moins rapidement la sécheresse de la conjonctive

bulbaire et de la cornée; aussi n'est-il pas rare de voir survenir, au bout de quelques jours, des accidents congestifs, plus infectieux du côté du globe; la conjonctivite est assez fréquente, aux stades ultimes de l'affection.

Un autre phénomène concourt à donner au regard de l'enfant cette singulière fixité: c'est *l'amblyopie*. C'est là encore un symptôme constant; mais son époque d'apparition est assez variable: tantôt, mais rarement, il apparaît dés les premiers accés de sommeil; tantôt il ne survient que pendant la phase comateuse; habituellement, nous l'avons observé vers le troisième jour de la maladie, alors que l'enfant était en état de torpeur permanente. A ce moment, nous l'avons dit, le regard est perdu dans le vague et ne semble pas voir les objets environnants. Ce n'est point là une simple apparence: le globe oculaire ne suit plus, en effet, les objets même rapprochés que l'on déplace devant lui; le doigt peut être amené presque au contact de la cornée, sans que se produise l'occlusion de défense; enfin la pupille habituellement dilatée, n'accommode plus à la distance, et trés faiblement seulement, à la lumiére.

Enfin, la *disparition du réflexe conjonctival*, ou tout au moins son affaiblissement considérable, est le troisième élément constant de l'œil méningitique du nourrisson. Son apparition est généralement plus tardive. Cependant dès que la torpeur est installée en permanence, la sensibilité cornéenne est très sensiblement émoussée, au bout de très peu de jours, l'attouchement de la conjonctive et dé la cornée ne détermine plus de mouvement d'occlusion des paupiéres.

A côté de la somnolence et de la catalepsie oculaire, et sur le même plan qu'elles, se placent les *altérations du pouls* et, avant tout, son *instabilité*. C'est là un symptôme banal au cours des méningites tuberculeuses; mais il acquiert chez le nourrisson une valeur séméiologique de premier ordre, par sa constance, par son extrême précocité, et par ce fait enfin que c'est généralement l'unique altération que dénote l'examen des pulsations radiales.

Cette instabilité au début se manifeste surtout à plusieurs heures d'intervalle, le pouls battant à 80 ou 90 le matin, à 130, 150, 160 le soir ou inversement; puis, quand la torpeur est devenue permanente, l'instabilité devient aussi très marquée; et dans un temps très court on voit le pouls, bien qu'égal et régulier, présenter des variations de rapidité considérables.

Cette instabilité du pouls est le seul caractère constant qu'il présente au cours de ces méningites tuberculeuses; les inégalités, les arythmies, les ralentissements permanents ou les tachycardies permanentes sont des signes inconstants et qui ne s'observent habituellement qu'à la période comateuse de l'affection. Mais l'instabilité est importante encore à bien connaître à un autre point de vue. Lorsque la température est normale ou à peu près, ce qui est la

règle; lorsque l'instabilité se montre de façon précoce, ce qui est très fréquent, on voit se réaliser, au moment des accès tachycardiques, la ***dissociation du pouls et de la température.***

Enfin, le dernier élément de ce syndrome qui forme la base de la symptomatologie, au cours de ces méningites somnolentes, c'est ***l'amaigrissement.*** Cet amaigrissement présente plusieurs caractères: il est précoce, il débute avec la maladie, et dans les cas nombreux où existent des prodromes, c'en est un des plus remarquables; — il est continu, sans rémission aucune, et, lorsque la mort est lente à venir, il arrive à être squelettique; — enfin, et c'est là peut-être son caractère le plus important: il est progressif. On n'observe pas, au cours de la maladie, ces chutes considérables et brusques de poids qui caractérisent l'amaigrissement des diarrhées graves du nourrisson; ici, l'amaigrissement est en lysis, l'enfant perdant chaque jour 40, 60, 80 grammes de son poids en moyenne.

Dans le plus grand nombre des cas, toute la symptomatologie a tenu dans ces quatre termes: somnolence progressive, catalepsie oculaire, instabilité du pouls, amaigrissement. Nous avons toujours recherché avec soin les signes habituels ou réputés classiques des méningites infantiles: les raideurs, les convulsions, les troubles pupillaires, les modifications de la fontanelle; dans un grand nombre d'observations, la température générale a été prise toutes les trois heures. Voici ce que l'examen clinique nous permet de conclure:

Les ***raideurs*** sont, dans cette forme, absolument exceptionnelles; la raideur de la nuque a toujours fait défaut; le ***signe de Kernig,*** lorsqu'on prenait soin de le rechercher en laissant l'enfant dans le décubitus dorsal, s'est montré presque toujours négatif.

Quant aux convulsions, que nous avons toujours cherché à découvrir soit pendant la phase prodromique, soit au cours de la maladie confirmée, nous ne les avons observées qu'une fois. Il s'est agi d'un accès isolé, survenu au sixième jour de l'affection, seize heures avant la mort.

Les ***troubles pupillaires et oculo-moteurs,*** si l'on excepte les trois symptômes cardinaux que nous avons signalés, se sont montrés beaucoup plus rares dans les méningites des enfants plus âgés; la ***mydriase*** est le plus souvent notée; puis viennent le nystagmus et le strabisme spasmodique convergent. Le ptosis, l'irrégularité, l'inégalité, l'instabilité des pupilles, nous ont paru tout à fait exceptionnels.

Les modifications de la ***température*** ne présentent non plus aucune fixité. L'apyrexie est fréquente, soit durant toute l'évolution de l'affection, soit durant les premiers jours. La fièvre, quand elle existe (deux tiers des cas environ), revêt une allure très irrégulière, variable d'un malade à l'autre; tantôt elle est élevée au début et dès la période prodromique atteint 38°5, 39°; puis

elle tombe brusquement et graduellement, et les derniers jours se passent dans l'apyrexie. Tantôt elle manque au début, et ne s'élève qu'aux approches de la mort. Tantôt, enfin, elle est subcontinue, et alors peu élevée, oscillant autour de 38°, 38°5. Ce dernier type paraît être le plus commun.

Enfin, à tous les symptômes précédents, il faut ajouter et opposer les *troubles digestifs;* vomissements plus ou moins répétés, diarrhée plus ou moins abondante, mais rebelle en général aux médications gastro-intestinales, ballonnement du ventre habituellement modéré. Ces signes méritent une place à part; ce sont certainement, en effet, les plus fréquents parmi les symptômes inconstants de ces méningites; et, d'autre part, ils entraînent des erreurs de diagnostic très communes. Maintes fois, nous avons vu le fait se produire, de nourrissons envoyés à l'hôpital pour gastro-entérite et qui n'étaient, en réalité, que des tuberculeux méningés.

Le *liquide céphalo-rachidien,* dans les 25 cas que nous avons étudiés, s'est toujours montré clair, les fois qu'il s'est agi de tuberculose pure. La *formule cytologique* a, dans 24 cas sur 25, été celle des méningites subaiguës: mononucléose pure ou franchement prédominante (82 à 94 0/0). Les éléments sont, d'une façon générale, moins nombreux que dans les méningites de l'adulte, mais des ponctions lombaires en série pratiquées chez treize malades nous ont montré que la concentration cellulaire du liquide céphalo-rachidien est sujette, d'un jour à l'autre, à de grandes variations, sans qu'on puisse les rapporter à l'âge plus ou moins avancé des lésions. Une fois seulement, nous avons trouvé un liquide spinal louche, avec polynucléose prédominante (73 00/); il s'agissait d'une méningite basillaire avec association du diplodocoque de Weichselbaum.

L'examen bactérioscopique du culot de centrifugation a décelé la présence de bacilles de Koch sept fois; dans tous les autres cas, cette recherche est demeurée négative.

Enfin, conformément aux faits étudiés par MM. Widal et Le Sourd, Bezançon et Griffon, etc., la *virulence* du liquide céphalo-rachidien s'est montrée dans *tous les cas* considérable; nous avons constamment tuberculisé le cobaye avec des doses minimes: un demi ou un quart de centimètre cube.

L'*autopsie* des malades nous a révélé plusieurs faits intéressants.

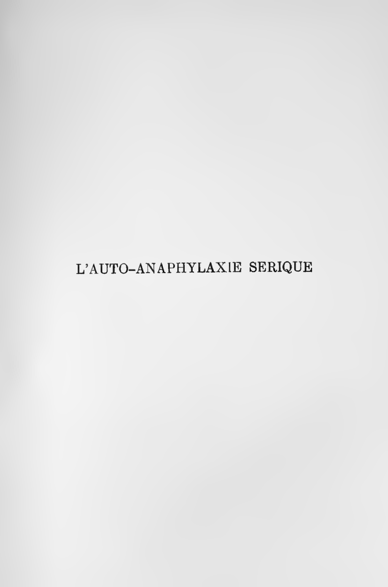
C'est tout d'abord la rareté exceptionnelle de la granulie méningée diffuse. Une fois seulement, en effet, dans un cas qui s'était accompagné pendant la vie d'une crise épileptoïde, nous avons rencontré l'éruption miliaire disséminée, presque généralisée, qu'il est, au contraire, si commun d'observer dans les méningites de l'adulte ou de la seconde enfance. Dans tous les autres cas,

les réactions tuberculeuses inflammatoires l'emportaient de beaucoup sur les réactions granuliques; et c'est avec la plus grande peine que nous arrivions à découvrir quelques granulations typiques le long des artères de la base ou dans les vallées sylviennes.

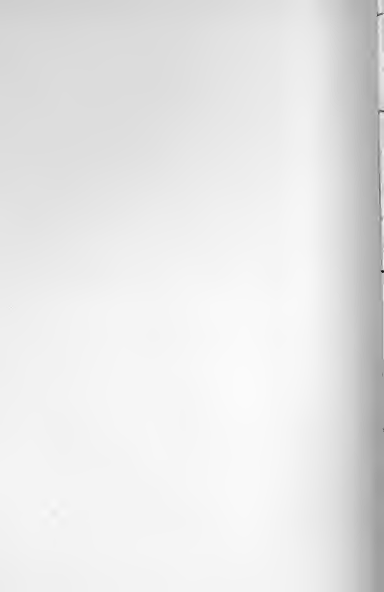
Constamment les lésions pie-mériennes prédominaient, et très souvent se trouvaient *seulement* au niveau de la base de l'encéphale et dans une région limitée. C'est sur la face antérieure du bulbe, de la protubérance et au niveau de la selle turcique qu'il faut rechercher ces lésions. Tantôt elles étaient très apparentes: les méninges, considérablement épaissies, formaient alors une sorte de plaque irrégulièrement quadrilatère, de coloration gris-jaunâtre, de consistance élastique, fortement adhérente à la substance nerveuse. Cette plaque, où le microscope montre un nombre considérable de bacilles, renferme peu de granulations apparentes; c'est un amas serré de lucocytes, en majorité mononucléaires, infiltrant sans ordre apparent les mailles nombreuses d'un réseau fibrineux. C'est une sorte de fausse membrane tuberculeuse. Elle se prolonge habituellement sur les nerfs de la base, englobe le chiasma et les nerfs optiques, déborde très souvent en arrière jusque sous le cervelet.

Mais dans la majorité des cas, les lésions sont beaucoup plus discrètes et quelquefois même minimes. On trouve au niveau de la protubérance ou du chiasma un épaississement plus ou moins net des méninges, une adhérence plus marquée que normalement, de rares granulations suivant les plexus choroïdes: c'est là la règle, dans nos observations. La lésion méningée passerait donc bien aisément inaperçue; elle ne s'impose pas à l'œil, et sa nature, très souvent, semblerait imprécise, si le microscope n'y décelait la présence des bacilles, et si son inoculation aux animaux ne reproduisait une tuberculose expérimentale typique.

Enfin, l'autopsie nous a révélé un autre fait important, de nature peut-être à modifier la pathogénie de certaines, au moins des méningites tuberculeuses: dans un peu plus de la moitié des cas, en pratiquant des coupes sériées dans les centres nerveux, nous avons rencontré des tubercules cérébraux, habituellement caséeux. Ces tubercules dont le volume a varié entre celui d'un pois et celui d'une noisette, et dont l'évolution s'était accomplie d'une façon latente, ont deux sièges de prédilection: le lobe occipital, à quelques millimètres au-dessous de l'écorce, et les lobes latéraux du cervelet. L'aspect ancien de ces foyers tuberculeux nodulaires, de même que leur volume, semblent indiquer que, peut-être, c'est là le point de départ de bien de ces méningites tuberculeuses.



L'AUTO-ANAPHYLAXIE SERIQUE



L'AUTO-ANAPHYLAXIE SÉRIQUE

En collaboration avec MM. F. Widal et Et. Brissaud. Congrès de Médecine. Paris 1912.

Au cours de recherches que nous poursuivons avec MM. Widal et Brissaud, sur les modifications apportées aux organismes par les injections de leur propre sérum, nous avons pu nous convaincre que ces injections, faites par la voie intra-veineuse, peuvent déterminer chez l'homme les accidents de l'anaphylaxie. Nous avons proposé de donner à ce fait, inconnu jusqu'ici, le nom d'auto-anaphylaxie sérique.

Cette anaphylaxie survient dans des conditions particulières.

Elle n'est réalisée, tout d'abord que par *l'injection intra-veineuse*. Jusqu'ici, les inoculations sous-cutanées de leur propre sérum aux sujets éprouvés n'ont été suivies d'aucune réaction locale ou générale.

Lorsque l'injection est faite avec du sérum recueilli le plus tôt possible après la prise du sang, les accidents anaphylactiques ne s'observent pour ainsi dire jamais, et lorsqu'ils surviennent, c'est sous une forme extrêmement légère. Par contre, si le sérum subit certaines préparations, qui ont pour effet de rendre plus hétérogènes les albumines qu'il renferme, les accidents anaphylactiques se montrent avec une très grande fréquence; nous les avons observés alors dans plus des deux tiers des cas. Il suffit, pour donner au sérum ce pouvoir anaphylactogène, de laisser séjourner à l'étuve à 37°, pendant 16 à 24 heures, le sang producteur du sérum. Le vieillissement hors de l'étuve, pendant deux à trois jours, détermine les mêmes effets.

L'auto-anaphylaxie se réalise dès la première injection: il n'est pas nécessaire de pratiquer une injection préparante, tout se passe comme si l'organisme était déjà sensibilisé à l'égard des albumines contenues dans le sérum. Cette sensibilisation est permanente, car le choc anaphylactique déterminé par une première injection ne crée pas d'immunité, les injections successives la font reparaître avec la même intensité.

Les doses de sérum qui, dans nos expériences, ont déterminé l'auto-anaphylaxie ont varié entre 20 et 60 centimètres cubes; cependant, dans un cas,

une dose de un centimètre cube, et dans un autre une dose de un demi-centimètre cube ont suffi à déchaîner les accidents.

Dans tous les cas, la marche générale et les symptômes de cette auto-anaphylaxie se montrent identiques à l'intensité près. L'injection intra-veineuse est suivie tout d'abord d'une phase d'incubation, d'une durée habituelle de 10 à 20 minutes, mais qui, par exception, peut être très écourtée ou, au contraire, se prolonge jusqu'à 45 minutes.

Puis les phénomènes anaphylactiques apparaissent: ils débutent par un frisson violent, d'une durée de 10 à 50 minutes, accompagné de céphalée, de rachialgie, de cyanose des ongles et des lèvres, d'algidité du nez et des extrémités. En même temps, la respiration est anxieuse, des vomissements apparaissent, ainsi qu'une diarrhée subite et abondante. Le pouls est très rapide, la tension artérielle très abaissée. La numération des globules blancs nous a montré constamment une leucopénie accusée, rapidement suivie par de la leucocytose. Dès la fin du frisson, la température s'élève de 1° à 2°5, pour retomber à son chiffre antérieur quelques heures plus tard.

Chez la plupart des sujets, ces phénomènes n'ont qu'une courte durée et prennent fin avec le frisson, laissant après eux une sensation de fatigue considérable et une soif intense.

Nous nous sommes demandé si, pour atténuer ces réactions anaphylactiques, il ne serait pas possible de leur opposer la méthode de vaccination rapide proposée par M. Besredka contre l'anaphylaxie. Appliquée à nos malades, cette méthode a, en effet, à volonté, atténué ou même supprimé l'auto-anaphylaxie. Nous injectons tout d'abord, toujours par la voie intra-veineuse, des quantités croissantes de sérum dilué à 1 p. 10: d'abord un cmc, puis après 4 minutes 2 cmc, puis après des pauses de 2 minutes, 5 cmc, 10 cmc, 15 cmc et 25 cmc. Dix minutes après la dernière injection de sérum dilué, nous pratiquons l'injection de sérum pur. Dans ces conditions, le choc anaphylactique est beaucoup moins intense; le frisson, la cyanose des ongles, l'algidité persistent, mais la céphalée, les vomissements et la diarrhée, la dyspnée se suppriment; la tachycardie et l'hypotension sont moins marquées. La courbe de la leucocytose montre une leucopénie éphémère pendant les injections de sérum dilué et celle du sérum pur, le choc est encore plus atténué; après 30 minutes, il est à peu près constamment supprimé.

Tels sont les faits que nous avons observés. La possibilité de les reproduire à l'aide de quantités très petites et mêmes minimes de sérum, leur brusque invasion et leur disparition rapide, leurs caractères cliniques et hématologiques, enfin leur atténuation et leur suppression, par la méthode de vaccination de Besredka, ne laissent aucun doute sur leur nature véritable; il s'agit évidemment d'une auto-anaphylaxie.

La fréquence et l'intensité des réactions anaphylactiques que nous avons observées, à l'aide des sérums qui ont séjourné à l'étuve, s'explique naturellement par ce fait que le sérum, déjà hétérogène comparativement au plasma circulant, le devient encore davantage par suite du séjour prolongé du sang hors de l'organisme.

Les faits que nous rapportons permettent donc d'ajouter à l'histoire de l'anaphylaxie un chapitre nouveau : celui de l'auto-anaphylaxie sérique par voie intra-veineuse.

LE CYTODIAGNOSTIC DU CANCER DE L'ENCÉPHALE

LE CYTODIAGNOSTIC DU CANCER DE L'ENCÉPHALE

Cytodiagnostic du cancer de l'encéphale. Présence de cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien pendant la vie. Endocardite végétante cancéreuse de l'orifice aortique. En collaboration avec M. F. Widal. *Société Médicale des Hôpitaux*. 28 février 1908, p. 335.

Cette observation montre que l'examen du liquide céphalo-rachidien, en révélant la présence de cellules néoplasiques, permet de reconnaître pendant la vie l'existence d'un cancer des centres nerveux. En dehors de ce procédé d'inves-

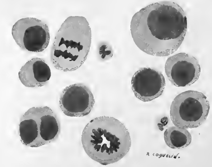


Figure 1. — Cellules cancéreuses dans le liquide céphalo-rachidien. Color. Leishman. Forte coloration. Grossissement : 800 diamètres.

tigation, un tel diagnostic est toujours impossible à porter avec certitude. Il y a donc là une nouvelle application de la méthode de cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien proposée par MM. Widal, Sicard et Ravaut.

Chez une femme de quarante-sept ans atteinte d'une hémiplégie organique

banale et récente, la ponction lombaire a montré la présence, en nombre considérable et à l'état de pureté, de cellules qui, par leur taille monstrueuse, par leur infiltration glycogénique, par l'aspect de leur noyau, par les figures de mitose qu'elles présentaient, pouvaient être identifiées à des cellules néoplasiques.

L'autopsie révéla, en effet, dans l'hémisphère cérébral droit, une véritable infiltration cancéreuse de la capsule interne; cette infiltration avait, en un point, gagné le ventricule au travers de la couche optique, déterminant une sorte d'inondation ventriculaire par les cellules néoplasiques. Ce néoplasme de l'encéphale était secondaire à un cancer gastrique aux ganglions périgastriques, aux épiploons, au mésentère, au foie, à la vésicule, aux reins, aux poumons, au médiastin. Ces lésions étaient restées pour la plupart absolument latentes pendant la vie.

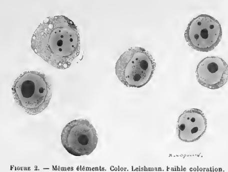


Figure 2. — Mêmes éléments. Color. Leishman. Faible coloration. Grossissement : 800 diamètres.

Une localisation cardiaque bien spéciale existait chez cette malade; elle consistait en une endocardite végétante cancéreuse de l'orifice aortique et prouvait la réalité d'une endocardite végétante néoplasique comparable par son aspect et sa structure aux endocardites végétantes infectieuses. Elle en différait cependant par l'absence d'infiltration leucocytaire et de réaction conjonctivo-vasculaire, et surtout par la présence, au milieu de la masse fibrineuse constituant la végétation, de nombreuses logettes renfermant des cellules cancéreuses semblables à celles que contenait le liquide céphalo-rachidien.



VARIA

VARIA

Transmiesion par l'allaitement, de la mère à l'enfant, d'agglutinines, au cours d'une fièvre typhoïde. En collaboration avec M. Griffon. *Société médicale des Hôpitaux*. 16 novembre 1906.

Démontrée expérimentalement, dés 1897, par MM. Widal et Sicard, la transmissibilité de l'agglutinine typhique par l'allaitement a été recherchée, depuis, par un certain nombre d'auteurs, au cours de la dothiénentérie des femmes en lactation. Ces recherches ont abouti à un résultat important, à savoir que le passage de l'agglutinine de la mére à l'enfant est possible, mais dans certaines conditions : lorsque le lait maternel est doué, à l'égard du bacille typhique, d'un pouvoir agglutinant trés énergique.

Un cas de fiévre typhoïde légitime, survenue chez une femme en pleine période de lactation, nous a permis de reprendre cette étude de la transmissibilité des agglutinines de la mére à l'enfant, et nous a révélé plusieurs particularités intéressantes, concernant notamment la transmission des agglutinines paratyphiques.

Alors que, malgré le taux relativement élevé du pouvoir agglutinant du lait de la mére à l'égard du bacille d'Eberth, taux en tout cas bien supérieur à celui des co-agglutinations paratyphiques, l'agglutinine typhique n'a jamais été retrouvée dans les humeurs de l'enfant, les agglutinines paratyphiques, absorbées par son organisme, communiquaient, au contraire, à son sérum un pouvoir agglutinant manifeste. Ce phénoméne, pour inexplicable qu'il soit, n'en a pas moins, à notre avis, une signification capitale. Il établit, en effet, au méme titre que l'épreuve de la saturation, la diversité des agglutinines contenues dans un sérum co-agglutinant. Le fait que nous n'avons provoqué, avec le sérum de cet enfant, que des agglutinations paratyphiques, alors que le sérum et le lait de la mére impressionnaient en même temps le bacille typhique, prouve que les phénomènes de co-agglutination sont dus à l'action combinée de plusieurs agglutinines trés distinctes, et par conséquent spécifiques. En l'espèce, l'organisme de ce nourrisson a opéré, *in vivo*, la dissociation de ces agglutinines, aussi sûremnet qu'on l'obtient, *in vitro*, par la méthode de Castel-

lani. Il est difficile de saisir la raison de ce phénomène, et les hypothèses que l'on peut faire à ce sujet (destruction de l'agglutinine typhique par les sucs digestifs, dans l'intestin, ou par les ferments leucocytaires, dans le plasma sanguin), sont également plausibles, mais également invérifiées.

Deux autres points sont à noter dans cette transmission des agglutinines par l'allaitement : d'une part, ainsi qu'il est de règle en matière d'agglutination passive, le sérum de l'enfant ne s'est montré actif que pendant quelques jours, et le pouvoir agglutinant a disparu dès qu'a cessé l'allaitement; d'autre part, ce pouvoir s'est exercé à un taux relativement élevé, 1 p. 60, 1 p. 100, et très voisin de celui auquel s'effectuait l'agglutination par le lait maternel.

Syndrome oculaire unilatéral, dû à l'excitation du sympathique cervical, au cours d'un goitre simple. En collaboration avec M. F. Widal. *Société médicale des Hôpitaux*. 6 mars 1908. T. I, p. 360.

Chez une jeune fille, atteinte depuis plusieurs années d'un goitre simple, nous avons vu survenir, à la suite d'une poussée de thyroïdite du lobe gauche, un syndrome oculaire, localisé également à gauche, et caractérisé par une exophtalmie légère, un élargissement de la fente palpébrale et une mydriase très marquée.

Ce syndrome, qui ne s'est accompagné ni des troubles oculaires classiques de la maladie de Basedow, ni d'aucun symptôme d'hyperthyroïdisation, doit être rapporté à l'excitation du sympathique cervical par le corps thyroïde augmenté de volume.

L'existence du syndrome oculo-sympathique inverse, traduisant la paralysie du sympathique, ou syndrome de Horner, a été fréquemment observée au cours de diverses affections; mais le syndrome d'excitation est tout à fait exceptionnel, et c'est là le point qui fait l'intérêt de ce cas.

Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Formule sanguine d'apparence aplastique; moelle en reviviscence. Hématies granuleuses avec résistance globulaire normale. En collaboration avec MM. Widal et Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*. 13 décembre 1907, p. 1427.

Chez une femme atteinte de mal de Bright avec azotémie, sans œdèmes, et dont le sérum sanguin contenait 4 gr. 49 d'urée par litre, nous avons vu survenir une anémie grave, terminée par la mort. La formule sanguine rappelait celle des anémies pernicieuses aplastiques; le chiffre des hématies était inférieur à 1.000.000; la valeur globulaire était supérieure à l'unité; on ne trouvait en circulation ni hématies nucléées, ni myélocytes. A l'autopsie, cependant, la moelle osseuse était en pleine reviviscence. Ce fait montre que l'absence

absolue d'hématies nucléées et de myélocytes dans le sang ne suffit pas à caractériser l'aplastie; il faut tenir compte, en outre, des autres symptômes de réaction médullaire. Chez notre malade, on constatait de l'hyperleucocytose, de l'anisocytose, de la polychromatophilie, phénomènes qui prouvaient l'activité de la moelle osseuse.

Un cas de méningite tuberculeuse terminé par la guérison. En collaboration avec M. Claisse. *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux.* 12 et 19 mai 1905.

Envahissement du liquide céphalo-rachidien par un colibacille, à la phase terminale d'une méningite tuberculeuse. Absence de réaction. En collaboration avec M. Griffon. *Société médicale des Hôpitaux.* 15 juin 1906.

Septicémie colibacillaire. Endopéricardite. Méningite suppurée. Guérison. En collaboration avec M. P. Fernet. *Journal de Médecine interne,* 20 décembre 1909.

Syndrôme de Cheyne-Stokes au cours d'une méningite tuberculeuse. *Journal de Médecine interne.* 20 mars 1910.

Rétrécissement mitral. Embolies multiples dans le territoire de l'aorte abdominale. En collaboration avec M. P. Claisse. *Société médicale des Hôpitaux.* 14 avril 1905.

Le régime sec dans les gastro-entérites des enfants. En collaboration avec MM. Gallois et Blairon. *Société de Thérapeutique.* 25 octobre 1905.

Cytologie de l'hydrocèle ourlienne. En collaboration avec M. Griffon. *Société anatomique.* 26 octobre 1906.

Cytologie de l'hydarthrose syphilitique. En collaboration avec M. Griffon. *Société anatomique.* 26 octobre 1906.

L'hydarthrose syphilitique. Etude cytologique et expérimentale. En collaboration avec M. Griffon. *Tribune médicale,* 17 novembre 1906.

Etudes sur les co-agglutinations typho-paratyphiques. *Journal de Pathologie générale.* Mars 1907.

La réaction cutanée à la tuberculine. En collaboration avec M. Burnet. *Société de Biologie.* 20 juillet 1907.

Saprophytie uréthrale pseudo-membraneuse. Etude bactériologique. *Bulletin de l'Association française d'Urologie.* Novembre 1908.

Septicémie colibacillaire consécutive à une vaginite septique. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie.* 1908.

Hérédo-syphilis osseuse tardive, suppurée. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie.* 1908.

Erythème noueux et blennorragie. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie* 1908.

Rétrécissement blennorragique du rectum. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie.* 1908.

Présence du gonocoque et du bacille de Ducrey dans le pus d'un bubon mixte. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie.* 1908.

Lichen plan métamérique. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie,* 1908.

Sarcome mélanique cutané. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie,* 1908.

Syphilides zostériformes. En collaboration avec M. GAUCHER. *Société de Dermatologie.* 1908.

Ulcères gommeux chez les variqueux. En collaboration avec M. GAUCHER. *Bulletin de la Société de Dermatologie.* 1908.

L'Erysipèle hématogène. Recherches expérimentales. En collaboration avec M. RICHET fils. *Société de Biologie,* 27 novembre 1909.

Origine hématogène de certaines appendicites. En collaboration avec MM. F. WIDAL, ET. BRISSAUD et WEISSENBACH. *Bulletin de l'Académie de Médecine.* Novembre 1912.

PARIS
—
TYPOGRAPHIE A. DAVY
52, rue Madame, 52.
—
1913